Postverlagsort Berlin

ARCHIV
FÜR
GEWERBEPATHOLOGIE UND GEWERBEHYGIENE

BEGRÜNDET VON

L. TELEKY UND **H. ZANGGER**

UNTER MITWIRKUNG VON

P. BENKEN-KIEL · F. BEZEMER-S'GRAVENHAGE · L. BREITENECKER-WIEN
J. DANTIN-GALLEGO-MADRID · R. FABRE-PARIS · S. FORSSMAN-STOCKHOLM
L. J. GOLDWATER-NEW-YORK · L. GREENBURG-NEW YORK · H. GROETSCHEL-WIESBADEN
A. GRUT-KOPENHAGEN · ALICE HAMILTON-HADLYME/CON. · W. HERGT-HEIDELBERG
D. KARAJOVIĆ-BELGRAD · B. KESIĆ-ZAGREB · A. KHAUM-WIEN · H. KITA-TOKYO
F. KOELSCH-ERLANGEN · P. LAMBIN-LÖWEN · R. E. LANE-MANCHESTER · F. LANG-LUZERN
A. LETAWET-MOSKAU · P. MAZEL-LYON · E. R. A. MEREWETHER-LONDON · L. NORO-HELSINKI
P. SCHÜLER-SANTIAGO · G. C. SMITH-SYDNEY · T. E. A. STOWELL-LONDON · H. SYMANSKI-SAARBRÜCKEN
J. TEISINGER-PRAG · E. UEHLINGER-ZÜRICH · E. VIGLIANI-MAILAND

HERAUSGEGEBEN VON

E. W. BAADER HAMM
E. HOLSTEIN BERLIN
E. LEDERER MÜNCHEN

18. BAND, 6. (SCHLUSS-)HEFT

MIT 24 TEXTABBILDUNGEN

(ABGESCHLOSSEN AM 12. DEZEMBER 1961)

SPRINGER-VERLAG
BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG
1961

Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg.

Preis DM 39.80

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene

Begründet 1930 von *L. Teleky* und *H. Zangger* unter Mitwirkung von *Ch. Badham, L. Carozzi, B. Chajes, L. Devoto* u. a. Band 1—6 (1935) herausgegeben von *L. Teleky* und *H. Zangger*. Band 7 bis 12, Heft 3 (1936—1944) herausgegeben von *E. W. Baader, M. I. Bauer, H. Engel, F. Flury, E. Gross, H. Hebestreit, H. Zangger*. Redigiert von H. *Zangger, F. Flury, H. Hebestreit*. Band 13 (1954/55) herausgegeben von *E. W. Baader, L. Teleky* und *H. Zangger*. Band 14 und 15 herausgegeben von *E. W. Baader, E. Holstein, E. Lederer, L. Teleky* und *H. Zangger*. Berlin, Springer-Verlag.

Das Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene erscheint nach Maßgabe des eingehenden Materials zur Ermöglichung rascher Veröffentlichung zwanglos in einzeln berechneten Heften, die zu Bänden vereinigt werden.

Der Autor erhält einen Unkostenersatz von DM 20.— für den 16seitigen Druckbogen, jedoch im Höchstfalle DM 40.— für eine Arbeit.

Grundsätzlich dürfen nur Arbeiten eingereicht werden, die vorher weder im Inland noch im Ausland veröffentlicht worden sind. Der Autor verpflichtet sich, sie auch nachträglich nicht an anderer Stelle zu publizieren. Mit der Annahme des Manuskriptes und seiner Veröffentlichung durch den Verlag geht das Verlagsrecht für alle Sprachen und Länder einschließlich des Rechts der fotomechanischen Wiedergabe oder einer sonstigen Vervielfältigung an den Verlag über. Jedoch wird gewerblichen Unternehmen für den innerbetrieblichen Gebrauch nach Maßgabe des zwischen dem Börsenverein des Deutschen Buchhandels e. V. und dem Bundesverband der Deutschen Industrie abgeschlossenen Rahmenabkommens die Anfertigung einer fotomechanischen Vervielfältigung gestattet. Wenn für diese Zeitschrift kein Pauschalabkommen mit dem Verlag vereinbart worden ist, ist eine Wertmarke im Betrage von DM 0.30 pro Seite zu verwenden. *Der Verlag läßt diese Beträge den Autorenverbänden zufließen.*

Die Mitarbeiter erhalten von ihrer Arbeit zusammen 40 Sonderdrucke unentgeltlich.

Alle Manuskriptsendungen sind zu richten an:

Professor Dr. Dr. h. c. E. W. Baader, Hamm (Westf.), Lisenkamp 17

oder *Professor Dr. E. Holstein, Berlin-Köpenick, Ostendorfstraße 43*

oder *Dr. med. habil. E. Lederer, Ministerialrat, München 13, Winzerstraße 9.*

Im Interesse der gebotenen Sparsamkeit wollen die Herren Verfasser auf knappste Fassung ihrer Arbeiten und Beschränkung des Abbildungsmaterials auf das unbedingt erforderliche Maß bedacht sein.

Springer-Verlag

Heidelberg 1	**Berlin-Wilmersdorf**
Postfach 3027	Heidelberger Platz 3
Fernsprecher 27901	Fernsprecher 830301
Fernschreiber 04-61723	Fernschreiber 01-83319

18. Band **Inhaltsverzeichnis** 6. (Schluß-)Heft

Seite

Worth, G., L. Gasthaus, K. Muysers und F. Siehoff, Neuere Ergebnisse atemphysiologischer Untersuchungen von Kohlenbergarbeitern unter Berücksichtigung von Silikose, Bronchitis und Emphysem. III. Mitteilung. Alveolo-arterielle Sauerstoff- und Kohlensäuredruckdifferenzen. Mit 4 Textabbildungen 581

Bohlig, H., G. Jacob und H. Müller, Zur Problematik des Dispositionsfaktors bei Asbestose. Mit 4 Textabbildungen 596

Rózsahegyi, I., und I. Kenedi, Die Myokardschädigung der Caissonarbeiter. Mit 3 Textabbildungen 610

Wassermann, M., et G. Mihail, Recherches concernant la pathologie professionnelle des mineurs des mines de manganèse. I. La pathologie pulmonaire spécifique des mineurs des mines de manganèse. Avec 4 Figures dans le Texte 632

Wassermann, M., et G. Mihail, Recherches concernant la pathologie professionnelle des mineurs des mines de manganèse. II. Épidémiologie de l'intoxication chronique par manganèse chez les mineurs des mines de manganèse 658

Jochmann, W., Zur Frage der Schädigung von Leber und Niere durch Tetrahydrofuran. Mit 9 Textabbildungen 698

Autorenverzeichnis 718

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, daß solche Namen im Sinn der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene 18, 581—595 (1961)

Aus der Inneren Abteilung des Krankenhauses Bethanien für die Grafschaft Moers in Moers/Niederrhein (Chefarzt: Priv.-Doz. Dr. med. G. Worth)

Neuere Ergebnisse atemphysiologischer Untersuchungen von Kohlenbergarbeitern unter Berücksichtigung von Silikose, Bronchitis und Emphysem

III. Mitteilung

Alveolo-arterielle Sauerstoff- und Kohlensäuredruckdifferenzen*, **

Von

G. Worth, L. Gasthaus, K. Muysers und F. Siehoff, Moers

Mit 4 Textabbildungen

(Eingegangen am 3. Juli 1961)

In unseren ersten beiden Mitteilungen hatten wir das Verhalten der Blut- und Atemgase bei Bergleuten mit und ohne Silikose in Gegenüberstellung zu gleichaltrigen nichtstaubexponierten Arbeitern dargelegt. Dabei wurde auch das gleichzeitige Vorliegen von Lungenemphysem und bronchitischem Syndrom berücksichtigt.

In der vorliegenden Arbeit sollen die Beziehungen der Blut- und Atemgase zueinander bei Bergleuten mit und ohne Silikose und bei gleichaltrigen nichtstaubexponierten Arbeitern untersucht werden. Wir wissen heute, daß dem Untersucher ohne gleichzeitige Kenntnis der alveolaren und arteriellen Sauerstoff- und Kohlensäuredrucke manche Störung des respiratorischen Gasaustausches entgehen kann. Besondere Bedeutung kommt namentlich bei der frühzeitigen Erfassung von Störungen des respiratorischen Gasaustausches den alveolo-arteriellen Sauerstoff- und Kohlensäure-Druckdifferenzen zu, die sich bei der simultanen Bestimmung der Gasdrucke in der Alveolarluft und im arteriellen Blut ergeben.

Methodik und Gang der Untersuchungen

Die alveolo-arteriellen Druckdifferenzen für den Sauerstoff und die Kohlensäure haben wir durch gleichzeitige Bestimmung der Partialdrucke dieser Gase in der Exspirationsluft („Alveolarplateau") und im arteriellen Blut ermittelt. Während der Blutentnahme aus der A. brachialis unter den üblichen Kautelen wurde kontinuierlich der Sauerstoff- und Kohlensäuredruck in der Exspirationsluft registriert. Die Kohlensäure in der Atemluft erfaßten wir mit dem Infrarotanalysator, den Sauerstoff mit dem Massenspektrometer. Die Schwierigkeiten bei der Definition der Alveolarluft und die von uns angewandte Methode der Alveolargasanalyse haben wir in unserer II. Mitteilung bereits näher besprochen. Hier sei nur darauf hingewiesen, daß wir die sog. alveolaren Gasdrucke aus den fortlaufenden

* Herrn Prof. Dr. R. Schoen zum 70. Geburtstag gewidmet.

** Mit finanzieller Unterstützung der Europäischen Gemeinschaft für Kohle und Stahl — Hohe Behörde — durchgeführte Forschungsarbeit.

Tabelle 1. *Mittelwerte der Konstitutionsmerkmale und der Untersuchungsbedingungen bei nichtstaubexponierten Arbeitern sowie bei Bergleuten mit und ohne Silikose*

Bei der Silikose I und II wurden gleichzeitig Lungenemphysem und bronchitisches Syndrom berücksichtigt.

	Mit Emphysem	Ohne Emphysem	Mit bronchitischem Syndrom	Ohne bronchitisches Syndrom	Mit Emphysem und mit bronchitischem Syndrom	Ohne Emphysem und ohne bronchitisches Syndrom	Zusammen	
Nichtstaubexponierte Arbeiter	—	—	—	—	—	—	50,7	Alter (Jahre)
							174,8	Körpergröße (cm)
							79,6	Körpergewicht (kg)
							1,96	Körperoberfläche (m^2)
							—	Staubexposition (Jahre)
							764,0	Barometerdr. (mm Hg)
							150,0	insp.O_2-Druck (mm Hg)
							2950 (129)	funkt. Resid.-Vol. (ml)
							16,1	Atemfrequenz
							702 (46,1)	Atemvolumen (ml)
							31	Anzahl der Untersuchten
Bergleute ohne Silikose	—	—	—	—	—	—	55,3	Alter (Jahre)
							167,1	Körpergröße (cm)
							69,5	Körpergewicht (kg)
							1,79	Körperoberfläche (m^2)
							21,9	Staubexposition (Jahre)
							763,8	Barometerdr. (mm Hg)
							150,0	insp.O_2-Druck (mm Hg)
							3290 (139)	funkt. Resid.-Vol. (ml)
							17,8	Atemfrequenz
							694 (49,2)	Atemvolumen (ml)
							28	Anzahl der Untersuchten

	56,2	50,9	56,4	50,7	57,4	50,7	53,1	Alter (Jahre)
	167,0	169,8	167,0	168,9	166,6	170,8	168,7	Körpergröße (cm)
	66,9	74,4	69,5	72,7	67,5	74,1	71,4	Körpergewicht (kg)
	1,77	1,85	1,78	1,83	1,75	1,87	1,82	Körperoberfläche (m^2)
	29,4	25,4	28,9	25,6	29,9	24,7	26,9	Staubexposition (Jahre)
Bergleute mit Silikose I	763,0	764,7	763,3	764,5	762,6	765,7	764,2	Barometerdr. (mm Hg)
	149,9	150,2	149,9	150,2	149,7	150,5	150,1	insp. O_2-Druck (mm Hg
	4120 (153)	2920 (131)	3220 (132)	3630 (129)	3860 (155)	3180 (118)	3160 (109)	funkt. Resid.-Vol. (ml)
	21,8	20,5	23,9	20,6	22,2	20,2	21,2	Atemfrequenz
	598 (41,2)	579 (39,5)	546 (37,4)	616 (38,2)	570 (36,7)	553 (34,9)	587 (36,4)	Atemvolumen (ml)
	30	44	31	43	27	35	74	Anzahl der Untersuchten
	57,3	55,1	56,9	55,4	59,7	55,6	55,9	Alter (Jahre)
	167,7	170,2	169,6	169,2	167,3	169,2	169,3	Körpergröße (cm)
	70,4	77,5	73,4	77,4	67,5	77,5	75,0	Körpergewicht (kg)
	1,80	1,90	1,84	1,89	1,77	1,88	1,86	Körperoberfläche (m^2)
	29,7	31,6	30,5	31,1	29,1	31,8	30,9	Staubexposition (Jahre)
Bergleute mit Silikose II	764,9	763,2	765,0	763,3	765,5	763,0	763,9	Barometerdr. (mm Hg)
	150,2	149,9	150,2	149,9	150,4	149,9	150,0	insp. O_2-Druck (mm Hg)
	4400 (157)	2840 (128)	3360 (138)	3460 (144)	4140 (154)	2870 (139)	3230 (74)	funkt. Resid.-Vol. (ml)
	23,5	21,0	22,3	20,9	23,0	20,2	21,7	Atemfrequenz
	719 (43,1)	569 (41,0)	631 (41,1)	622 (40,7)	632 (39,7)	593 (39,4)	625 (42,8)	Atemvolumen (ml)
	44	74	39	79	37	52	118	Anzahl der Untersuchten
							56,5	Alter (Jahre)
							169,2	Körpergröße (cm)
							71,9	Körpergewicht (kg)
							1,83	Körperoberfläche (m^2)
							28,9	Staubexposition (Jahre)
Bergleute mit Silikose III	—	—	—	—	—	—	764,9	Barometerdr. (mm Hg)
							150,2	insp. O_2-Druck (mm Hg)
							3110 (115)	funkt. Resid.-Vol. (ml)
							22,3	Atemfrequenz
							570 (35,7)	Atemvolumen (ml)
							62	Anzahl der Untersuchten

Sauerstoff- und Kohlensäurekurven, und zwar zeitlich in der Mitte der Ausatmung bestimmten (s. Abb. 1). Die begrifflichen Einschränkungen bezüglich der „Alveolarluft" sind sinngemäß auch auf die Bezeichnung „alveolo-arterielle" Druckdifferenz zu beziehen.

Sauerstoff- und Kohlensäurepartialdruck im arteriellen Blut ermittelten wir nach der mikrotonometrischen Methode von Riley, Proemmel und Franke.

Insgesamt haben wir 282 Bergleute ohne Silikose und mit verschiedenen Silikosegraden und 31 nichtstaubexponierte Arbeiter klinisch, röntgenologisch und funktionsanalytisch untersucht. Alle Untersuchten

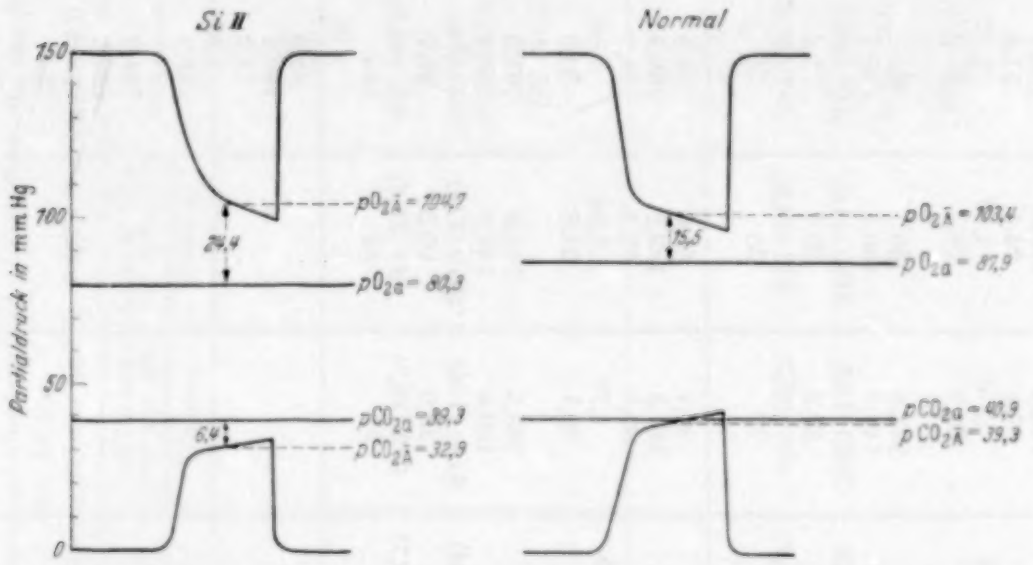


Abb. 1. Kurven exspiratorischer Sauerstoff- und Kohlensäurepartialdrucke im Verhältnis zu arteriellen Sauerstoff- und Kohlensäurepartialdrucken bei Bergleuten mit einer Silikose II und bei nichtstaubexponierten Arbeitern. Bei der schematischen Darstellung wurden die Mittelwerte der Untersuchungsgruppen (s. Tabelle 2) zugrunde gelegt

standen im 50.—60. Lebensjahr. Wir beschränkten uns auf diese Lebensdekade, weil namentlich die fortgeschrittenen Stadien der Silikose an ein höheres Lebensalter gebunden sind. Die Mittelwerte für Lebensalter, Körpergröße, Körpergewicht, Körperoberfläche und die Expositionszeiten sowie die äußeren Untersuchungsbedingungen sind für alle Untersuchungsgruppen in Tabelle 1 zusammengestellt.

Von den 282 Bergleuten hatten 28 röntgenologisch keine Silikose, 74 eine Silikose I, 118 eine Silikose II und 62 eine Silikose III. Die Bergleute mit einer Silikose I und II wurden je nach dem gleichzeitigen Vorhandensein eines bronchitischen Syndroms und eines Lungenemphysems in entsprechende Untersuchungsgruppen eingeteilt. Bei den Bergleuten mit einer Silikose III verzichteten wir auf eine solche Differenzierung, da man bei der schweren Silikose bekanntlich kaum damit rechnen kann, daß sie in „reiner" Form, d. h. ohne irgendwelche Komplikationen (z. B. Bronchitis oder Bronchiolitis deformans, sekundäres Lungenemphysem) auftritt. Die Definition des Lungenemphysems und

des bronchitischen Syndroms haben wir in unserer ersten Mitteilung dargelegt. Die röntgenologische Einstufung des Silikosegrades erfolgte nach der Dreistadieneinteilung.

Ergebnisse[1]

1. Alveolo-arterielle Sauerstoff- und Kohlensäuredruckdifferenzen bei Bergleuten ohne röntgenologisch nachweisbare Silikose, bei Bergleuten mit verschiedenen Silikosegraden und bei gleichaltrigen nichtstaubexponierten Arbeitern (vgl. Tabelle 2)

Bei 31 nichtstaubexponierten Arbeitern mit einem Durchschnittsalter von 50,7 Jahren fanden wir einen mittleren alveolaren Sauerstoffdruck von 103,4 mm Hg und einen arteriellen Sauerstoffdruck von

Tabelle 2. *Mittelwerte und Standardabweichungen der Mittelwerte des arteriellen und „mittleren alveolaren" Sauerstoff- und Kohlensäurepartialdruckes sowie der „alveolo-arteriellen" Druckdifferenzen für Sauerstoff und Kohlensäure bei Bergleuten mit und ohne Silikose im Vergleich zu nichtstaubexponierten Arbeitern*

Nichtstaub-exponierte Arbeiter	Bergleute ohne Silikose	Silikose I	Silikose II	Silikose III	
103,4 (2,0)	106,4 (4,2)	107,3 (1,6)	104,7 (1,4)	102,2 (1,9)	p O_2A mm Hg
87,9 (2,2)	77,4 (3,2)	81,5 (1,4)	80,3 (1,4)	79,7 (1,2)	p O_2a mm Hg
15,5 (2,0)	29,0 (3,1)	25,8 (1,7)	24,4 (1,7)	22,5 (2,9)	AaD O_2 mm Hg
39,3 (0,6)	33,7 (1,3)	32,4 (1,3)	32,9 (0,4)	32,5 (1,1)	p CO_2A mm Hg
40,9 (0,6)	37,9 (1,0)	39,0 (0,5)	39,3 (0,5)	39,5 (1,1)	p CO_2a mm Hg
1,6 (0,8)	4,2 (0,7)	6,6 (0,4)	6,4 (0,5)	7,0 (0,8)	aAD CO_2 mm Hg

87,9 mm Hg. Es resultiert hieraus eine alveolo-arterielle Sauerstoffdruckdifferenz von 15,5 mm Hg. Parallel dazu ergab sich ein arterieller Kohlensäuredruck von 40,9 mm Hg, ein mittlerer alveolarer Kohlensäuredruck von 39,3 mm Hg und eine alveolo-arterielle Kohlensäuredruckdifferenz von 1,6 mm Hg. Entsprechend betrug die alveolo-arterielle Druckdifferenz bei den Bergleuten ohne Silikose (durchschnittliches Lebensalter 55,3 Jahre) für den Sauerstoff 29,0 mm Hg und für die Kohlensäure 4,2 mm Hg; bei den Bergleuten mit einer Silikose I (durchschnittliches Lebensalter 53,1 Jahre) 25,8 und 6,6 mm Hg; bei den Bergleuten mit einer Silikose II (durchschnittliches Lebensalter 55,9 Jahre)

[1] Die Ergebnisse unserer Untersuchungen sind in Tabelle 2 und 3 wiedergegeben.

Tabelle 3. *Mittelwerte und Standardabweichungen der Mittelwerte des arteriellen und „mittleren alveolaren" Sauerstoff- und Kohlensäurepartialdruckes sowie der „alveolo-arteriellen" Druckdifferenzen für Sauerstoff und Kohlensäure bei Bergleuten mit einer Silikose I und II unter gleichzeitiger Berücksichtigung von Lungenemphysem und bronchitischem Syndrom*

Silikose I						Silikose II						
mit Emphysem	ohne Emphysem	mit bronchitischem Syndrom	ohne bronchitisches Syndrom	mit Emphysem und bronchitischem Syndrom	ohne Emphysem, ohne bronchitisches Syndrom	mit Emphysem	ohne Emphysem	mit bronchitischem Syndrom	ohne bronchitisches Syndrom	mit Emphysem und bronchitischem Syndrom	ohne Emphysem, ohne bronchitisches Syndrom	
107,0 (2,1)	107,4 (2,1)	106,5 (1,8)	108,0 (2,3)	105,6 (2,5)	109,1 (2,9)	104,2 (1,9)	105,1 (1,7)	104,3 (1,3)	104,2 (1,3)	103,9 (1,8)	105,6 (1,3)	$p\,O_2A$ mm Hg
80,2 (2,0)	82,4 (1,5)	79,2 (1,3)	83,2 (1,6)	78,8 (1,4)	84,1 (1,2)	78,2 (1,3)	81,5 (1,6)	77,4 (1,1)	81,7 (1,7)	76,7 (1,8)	81,1 (1,3)	$p\,O_2a$ mm Hg
26,8 (2,4)	25,0 (2,4)	27,3 (2,0)	24,8 (2,8)	26,8 (2,6)	25,0 (3,5)	26,0 (2,0)	23,6 (1,8)	26,9 (2,1)	22,5 (2,0)	26,2 (1,9)	24,5 (2,3)	$AaD\,O_2$ mm Hg
33,3 (0,7)	31,8 (0,8)	32,9 (0,6)	32,0 (0,7)	32,9 (0,9)	31,5 (0,9)	33,3 (0,9)	32,7 (0,6)	32,5 (0,8)	33,4 (0,6)	33,4 (0,6)	33,0 (1,2)	$p\,CO_2A$ mm Hg
39,9 (0,9)	38,5 (0,7)	40,2 (0,8)	38,2 (0,8)	39,8 (1,0)	37,3 (0,9)	39,8 (1,1)	38,9 (0,7)	38,9 (1,0)	39,7 (0,7)	40,2 (1,1)	38,8 (1,0)	$p\,CO_2a$ mm Hg
6,6 (0,9)	6,7 (0,7)	7,3 (0,7)	6,2 (0,6)	6,9 (1,0)	5,8 (0,7)	6,5 (0,7)	6,2 (0,6)	6,4 (0,9)	6,3 (0,6)	6,8 (0,6)	6,8 (0,7)	$aAD\,CO_2$ mm Hg

24,4 und 6,4 mm Hg und bei den Bergleuten mit einer Silikose III (durchschnittliches Lebensalter 56,5 Jahre), 22,5 und 7,0 mm Hg.

Hiernach liegen die alveolo-arteriellen Sauerstoffdruckdifferenzen bei den Bergleuten mit und ohne Silikose signifikant höher als bei den gleichaltrigen nichtstaubexponierten Arbeitern. Zwischen den einzelnen Silikosegraden treten wesentliche Unterschiede nicht in Erscheinung. Bei den Bergleuten mit und ohne Silikose sind die Kohlensäuredruckdifferenzen ebenfalls deutlich größer als bei den nichtstaubexponierten Arbeitern. Wiederum fehlen signifikante Unterschiede beim Vergleich der einzelnen Silikosegrade miteinander.

2. Alveolo-arterielle Sauerstoff- und Kohlensäuredruckdifferenzen bei Bergleuten mit einer Silikose I und II unter gleichzeitiger Berücksichtigung des Emphysems und des bronchitischen Syndroms (vgl. Tabelle 3)

Wie aus Tabelle 3 hervorgeht, läßt das gleichzeitige Vorliegen eines Lungenemphysems oder eines bronchitischen Syndroms oder beider Komplikationen gemeinsam bei den Bergleuten mit einer Silikose I und II einen meßbaren Einfluß auf die alveolo-arteriellen Sauerstoff- und Kohlensäuredruckdifferenzen nicht erkennen.

Besprechung der Befunde

Die zunehmend verfeinerte Lungenfunktionsdiagnostik eröffnet auch für die Pathophysiologie der Pneumokoniosen neue Aspekte. Durch simultane Bestimmung der Sauerstoff- und Kohlensäurepartialdrucke in der Exspirationsluft und im arteriellen Blut lassen sich die alveolo-arteriellen Druckdifferenzen dieser Gase ermitteln, die für die Beurteilung des respiratorischen Gasaustausches von besonderer Bedeutung sind.

Sowohl für die alveolo-arterielle Kohlensäuredruckdifferenz als auch für die alveolo-arterielle Sauerstoffdruckdifferenz haben sich bei den von uns untersuchten Bergleuten mit und ohne Silikose gegenüber gleichaltrigen nichtstaubexponierten Arbeitern deutliche Unterschiede ergeben, und zwar waren diese Druckdifferenzen bei den Bergleuten im Alter von 50—60 Jahren eindeutig größer. Das gleichzeitige Vorhandensein eines Emphysems oder eines bronchititischen Syndroms wirkte sich bei den Bergleuten mit einer Silikose I und II auf diese Meßgrößen nicht wesentlich aus.

Als Ursache dieser Differenzen kommen nach unseren Überlegungen mehrere Faktoren in Betracht. Zunächst möchten wir uns der Deutung der alveolo-arteriellen Kohlensäuredruckdifferenz zuwenden.

Unter normalen Verhältnissen liegt – wie Abb. 1 an Hand einer URAS-Kurve zeigt — das „Alveolarplateau" des exspiratorischen Kohlensäuredruckes im Bereiche des arteriellen Kohlensäuredruckes. Bei den Bergleuten mit verschiedenen Silikosegraden liegt das Plateau um

6—7 mm Hg und bei den Bergleuten ohne röntgenologisch nachweisbare Silikose um 4,2 mm Hg niedriger als der arterielle Kohlensäuredruck.

Der Nachweis einer alveolo-arteriellen Kohlensäuredruckdifferenz schon bei Bergleuten ohne röntgenologisch nachweisbare Silikose hat uns zunächst sehr überrascht; ebenso die Beobachtung, daß die durchschnittlichen Kohlensäuredruckdifferenzen bei den Bergleuten mit verschiedenen Silikosegraden etwa gleich groß sind. Bei der Klärung der Ursache dieser Phänomene wird man einmal rein funktionelle, zum anderen auch morphologische Gesichtspunkte berücksichtigen müssen.

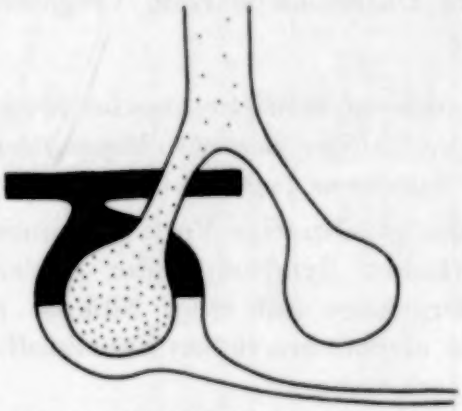


Abb. 2. Schematische Darstellung von Alveolargebieten mit intakter und gestörter Durchblutung (nach Comroe)

Unsere Vorstellungen über die Funktionsstörungen bei der Pneumokoniose möchten wir an Hand des in Abb. 2 wiedergegebenen Schemas erläutern, das allerdings einen Extremfall darstellt. Es sind hier zwei Alveolargebiete schematisiert, auf der linken Bildhälfte unter normalen und auf der rechten Bildhälfte unter pathologischen Bedingungen. Während auf der normalen Seite Ventilation und Durchblutung vollkommen intakt sind, symbolisiert die rechte Bildhälfte ein Alveolargebiet, das nach Untergang der Capillaren am Gasaustausch nicht mehr teilnimmt. Infolgedessen wird man im gesunden Bereich in der Alveolarluft und im arteriellen Blut gleiche Werte für den Kohlensäuredruck finden. In den gestörten, d. h. minder durchbluteten Alveolarbereichen bleibt hingegen die Kohlensäureabgabe aus dem Blut in die Alveolarluft aus, so daß der ohnehin schon äußerst niedrige Kohlensäuredruck in der eingeatmeten Luft keine Zunahme erfährt. Bei der Exspiration mischt sich nun die Luft aus den intakten mit der aus gestörten Alveolargebieten, also mit einer Luft, die fast keine Kohlensäure enthält. Es resultiert hieraus ein niedriger Kohlensäuredruck in der Exspirationsluft. Dieses funktionelle Zustandsbild entspräche also einer *zirkulatorischen Verteilungsstörung*.

In jüngster Zeit haben Hugh-Jones und West (1960) in eindrucksvollen Tierexperimenten den Einfluß von zirkulatorischen Verteilungsstörungen auf den exspiratorischen Kohlensäure- und Sauerstoffdruck nachweisen können. Bei fortlaufender Registrierung des Sauerstoff- und Kohlensäurepartialdruckes in einem großen Bronchialast eines Hundes beobachteten sie sofort einen Anstieg des Sauerstoffpartialdruckes und einen Abfall des Kohlensäurepartialdruckes in der zweiten Hälfte der Exspirationsphase, wenn der entsprechende Ast der Pulmonalarterie abgeklemmt wurde. Auch Witschi und Scherrer (1960) fanden im

Selbstversuch bei simultaner Bronchialkatheterung und Pulmonalisblockade für den Kohlensäurepartialdruck denselben Effekt.

Als weiterer ursächlicher Faktor für die alveolo-arterielle Kohlensäure-Druckdifferenz ist die *ungleichmäßige Ventilation* anzuführen. In Abb. 3 haben wir diesen Funktionszustand schematisiert: Nehmen wir einmal an, daß auf das in der linken Bildhälfte dargestellte Alveolargebiet 4 Liter und auf das rechts eingezeichnete Alveolargebiet 1 Liter der alveolaren Ventilation entfallen und die Durchblutung beider Alveolargebiete intakt und gleich groß sei. Bei einer solchen Luftverteilung läge in dem linken Alveolargebiet eine alveolare *Hyper*ventilation mit einem sehr niedrigen alveolaren Kohlensäuredruck vor, während in dem rechten Alveolargebiet eine alveolare *Hypo*ventilation bestehen würde, die einen hohen alveolaren Kohlensäuredruck bedingt. Nach der heute allgemein gültigen Auffassung kommt es zu einem vollständigen Druckausgleich der Kohlensäure zwischen Alveolarluft und dem mit ihr im Gasaustausch stehenden Capillarblut. Daher muß das aus dem hyperventilierten Alveolargebiet abfließende Blut einen niedrigen Kohlensäure-Partialdruck und das des hypoventilierten Alveolargebietes einen hohen Kohlensäure-Partialdruck aufweisen. Durchströmt beide Capillargebiete pro Zeiteinheit eine gleichgroße Blutmenge, so ist der Kohlensäure-Partialdruck des gemischten arteriellen Blutes etwa gleich dem Mittel der Kohlensäuredrucke aus diesen beiden Capillargebieten.

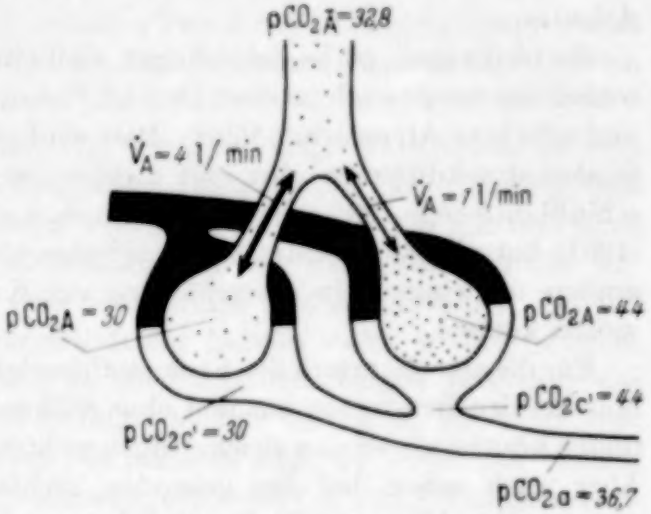


Abb. 3. Schematische Darstellung von Alveolargebieten mit ungleicher Ventilation bei intakter Durchblutung

Anders sind die Verhältnisse in der Exspirationsluft. Hier mischen sich bei der Ausatmung verschieden große Luftanteile aus den beiden Alveolarabschnitten, da von der eingeatmeten Luft 80% auf die linke und nur 20% auf die rechte Seite verteilt werden. Der durchschnittliche Kohlensäuredruck in der gesamten Alveolarluft wird deshalb mehr von der Alveolarluft des hyperventilierten Alveolargebietes und weniger von der Alveolarluft des hypoventilierten Abschnittes beeinflußt sein. So kann also dieser Sammeleffekt bei der Analyse der Exspirationsluft im Falle einer ungleichmäßigen Ventilation zu einer Kohlensäuredruckdifferenz zwischen durchschnittlicher Alveolarluft und arteriellem Blut führen.

Wie die Abb. 2 und 3 weiterhin erkennen lassen, wirkt sich ein Alveolargebiet, dessen Durchblutung oder Belüftung gestört ist, funktionell wie ein zusätzlicher, parallel geschalteter Totraum aus, da es ja am Gausaustausch nicht mehr oder nur ungenügend teilnimmt. Unter diesen Umständen ist zwangsläufig auch das Verhältnis der Totraumventilation zur alveolaren Ventilation gestört. Es ist einer späteren Mitteilung vorbehalten zu zeigen, daß der Nutzeffekt der Lungenclearance für Kohlensäure im Durchschnitt bei den Kohlenbergarbeitern ungünstiger liegt als bei den gleichaltrigen nichtstaubexponierten Arbeitern.

Es bleibt noch zu berücksichtigen, daß eine Vergrößerung der Kurzschlußblutmenge auch zu einer Druckdifferenz zwischen arteriellem Blut und mittlerer Alveolarluft führt. Hier wird eine alveolo-arterielle Kohlensäuredruckdifferenz aber erst meßbar, wenn der Anteil der Kurzschlußblutmenge 20% des Herzzeitvolumens übersteigt. Friehoff (1961) hat allerdings unter 338 Bergleuten mit verschiedenen Silikosegraden nur einmal eine Vergrößerung der Kurzschlußblutmenge nachweisen können.

Für die alveolo-arteriellen Sauerstoffdruckdifferenzen haben wir ebenfalls bei den Bergleuten mit und ohne Silikose signifikant höhere Werte finden können als bei den gleichaltrigen nichtstaubexponierten Arbeitern. Aber auch schon bei den gesunden, nichtstaubexponierten Normalpersonen im Alter von 50 bis 60 Jahren stellten wir im Durchschnitt eine alveolo-arterielle Sauerstoffdruckdifferenz von 15,5 mm Hg fest.

Bei der ursächlichen Deutung dieser Druckdifferenz sind zunächst einige allgemeine Fakten zu berücksichtigen. Schon normalerweise existiert infolge venöser Beimischungen zum arterialisierten Blut eine Sauerstoffdruckdifferenz von 2—4 mm Hg (Bartels 1956). Die in der Literatur angegebenen Normalwerte für die Sauerstoffdruckdifferenzen wurden allerdings meist an jüngeren Männern, zum Teil an Sportlern, bestimmt. Wir haben jedoch in erster Linie gesunde, nichtstaubexponierte Arbeiter zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr untersucht, da es uns darauf ankam, Vergleichsmöglichkeiten zu Bergleuten mit verschiedenen Silikosegraden zu schaffen. Naturgemäß sind aber gerade die fortgeschrittenen Stadien der Silikose überwiegend an ein höheres Lebensalter gebunden.

Die schon bei älteren Normalpersonen nachweisbaren hohen alveoloarteriellen Sauerstoffdruckdifferenzen lassen sich an Hand der postmortalen Angiogramme und der Untersuchungen von Giese (1957, 1959) und Junghanss (1958, 1959) erklären, wonach in Alterslungen ein Teil des Capillarnetzes (Netzcapillaren) zugrunde gegangen ist. Funktionell hat eine Verkleinerung des gesamten Capillarquerschnittes eine Erhöhung der Durchflußgeschwindigkeit des Blutes und damit eine Verkürzung

der Kontaktzeit zur Folge. Diese wirkt sich als zeitlich begrenzender Faktor für die Sauerstoffaufnahme in die Erythrocyten aus.

Eine weitere Ursache für die relativ große alveolo-arterielle Sauerstoffdruckdifferenz bei den gesunden Personen höheren Alters könnte darin gesehen werden, daß durch altersbedingte Elastizitätsverminderung des Lungengewebes die ungleichmäßige Ventilation stärker ausgeprägt ist als bei jüngeren Menschen. Diese wirkt sich, wie wir am Beispiel der alveolo-arteriellen Kohlensäure-Druckdifferenz (Abb. 3) dargelegt haben, auf den Gasaustausch ungünstig aus. Der Sauerstoff ist hierbei wegen der besonderen Beziehungen zwischen Druck und Sättigung entsprechend der Dissoziationskurven in höheren Sättigungsbereichen stärker betroffen als die Kohlensäure.

Bei den Bergleuten mag die ungleichmäßige Ventilation in verstärktem Maße eine Rolle mitspielen. Dafür spricht die Erfahrung, daß die Mischungszeiten mit einem Fremdgas bei Bergleuten mit und ohne Silikose verlängert sind. Berücksichtigen wir weiterhin, daß die silikotischen Veränderungen eine herdförmige Fibrose darstellen, bei der jeder Narbenherd die Homogenität der Lungen stört, so wird es leicht verständlich, daß es dadurch zu einer ungleichmäßigen Belüftung der Lungen kommen kann. Allerdings denken wir dabei nicht so sehr an Verteilungsstörungen vom obstruktiven Typ, da weder der Verlauf von exspiratorischen Kohlensäurekurven noch der von Fremdgasmischkurven die dafür charakteristischen Veränderungen zeigt. Vielmehr nehmen wir an, daß die durch fibrotische Veränderungen hervorgerufene Elastizitätsverminderung der Lungen zu ventilatorischen Verteilungsstörungen führt.

Als weitere Teilursache für die hohen Sauerstoffdruckdifferenzen bei Bergleuten mit und ohne Silikose sind schließlich zirkulatorische Verteilungsstörungen zu nennen, wie wir sie schon bei der Deutung der alveolo-arteriellen Kohlensäuredruckdifferenzen besprachen.

Wir haben uns nun gefragt, welches morphologische Substrat diesen funktionellen Vorstellungen zugrunde liegen könnte. Dabei sind die folgenden pathologisch-anatomischen Befunde von besonderem Interesse:

Rüttner und Gassmann (1957) fanden als früheste, histologisch faßbare silikotische Veränderungen Staubspeicherungen an der Adventitia kleinerer Gefäße, die zu einer perivasculären Fibrose führen können. Durch langsames Wachstum kann dieses staubhaltige Bindegewebe in die Gefäße vordringen, so daß sie schließlich obliterieren. Es ist also durchaus möglich, daß die Lungenarteriolen — etwa im Aufzweigungsgebiet der Terminalbronchien — durch pneumokoniotische Veränderungen eine Einengung erfahren, so daß der nachfolgende Abschnitt des Capillarnetzes ungenügend durchströmt wird. Damit würde die Durchblutung

dieses für den Gasaustausch zur Verfügung stehenden Capillarnetzes mehr oder weniger beeinträchtigt sein.

Bei manchen Mischstaubsilikosen, z. B. der Anthrakosilikose, die wie bei den von uns untersuchten Kohlenbergarbeitern durch die Einwirkung eines Staubgemisches mit wenig Quarzstaub und sehr viel Kohlenstaub entsteht, können die staubzellreichen Herde nach di Biasi (1960) so stark in die Umgebung ausstrahlen, daß bis in die Alveolarwand hinein eine Verdickung durch staubzellreiches Bindegewebe resultiert. Dadurch können in mehr oder weniger ausgedehnten Lungenabschnitten Verdickungen des Lungengerüstes auftreten, die mehr den diffusen Fibrosen ähneln und die sich funktionell als zirkulatorische Verteilungsstörungen und auch als Diffusionsstörungen auswirken.

Eine wesentliche Stütze findet die Deutung unserer funktionsanalytischen Ergebnisse in den histologischen Befunden von Gough (1947), Heppleston (1947), von Leopold und Gough (1957), deren Verdienst es ist, auf die Bedeutung des fokalen Emphysems bei der Pneumokoniose von Kohlenbergarbeitern hingewiesen zu haben. Giese (1960) hat diese Emphysemform bei starker Ablagerung von anthrakotischem Pigment ohne nennenswerte Fibrose bei Bergleuten aus dem Kohlenrevier beschrieben. Er spricht von einer schwarzen Löcherlunge, da Staubablagerungen und Emphysem zusammenfallen. Seiner Meinung nach hängt diese eigenartige Form des Herdemphysems, das eine räumliche Beziehung zu silikotischen Herdbildungen vermissen läßt, mit der Massierung des Kohlenstaubes um die Bronchiolen zusammen.

Wenn man das Ausmaß des meist systematisch angelegten zentrilobulären oder fokalen Emphysems auf den Lungenganzschnitten näher betrachtet, so wird es leicht verständlich, daß eine derartige Raumvergrößerung im Bereich der respiratorischen Bronchiolen, einhergehend mit Schwund von funktionstüchtigen Capillaren und Alveolen, für den Gasaustausch nicht ohne Folgen bleiben kann. Dies um so mehr, als die mit der Erweiterung der respiratorischen Bronchiolen verbundene Pufferwirkung die Belüftung und damit den Gasaustausch im Bereiche der Ductuli und Sacculi alveolares stört. Schließlich kommt den konfluierenden Großräumen im Aufzweigungsgebiet des Bronchiolus respiratorius im Falle eines fokalen oder zentrilobulären Emphysems die Bedeutung eines zusätzlichen, parallel geschalteten Totraumes zu.

Nicht unerwähnt bleiben dürfen in diesem Zusammenhang die kürzlich von Nager, Zenger und Rüttner (1960) mitgeteilten histologischen Befunde, wonach die oft auffallende Diskrepanz zwischen der schon frühen Beeinträchtigung der Lungenfunktion bei der Silikose und den nur diskreten röntgenologischen Befunden „histopathologisch durch den Nachweis der schon früh vorhandenen Bronchiolitis deformans pneumoconiotica" erklärt wird. Bei der quantitativen Auswertung von

69 Pneumokoniosefällen fanden die Autoren in allen Stadien der Pneumokoniose und nicht nur in den fortgeschrittenen beträchtliche entzündliche Veränderungen an den Bronchien und Bronchiolen. Während an den großen Bronchien in den Anfangsstadien wahrscheinlich die Anpassungs- und Abwehrreaktionen überwiegen, spielt sich nach Auffassung von NAGER, ZENGER und RÜTTNER in den kleinen Bronchien und in den Bronchiolen frühzeitig eine echte, die aktuelle Staubeinwirkung überdauernde Entzündung ab.

Übertragen wir alle diese pathologisch-anatomischen Befunde auf ein funktionelles Schema (Abb. 4), so darf man sich bei Bergleuten mit einer Pneumokoniose (rechte Bildhälfte) gegenüber Gesunden (linke Bildhälfte) einen parallel geschalteten zusätzlichen Totraum, eine Beeinträchtigung der Zirkulation, eine ungleichmäßige Ventilation und eventuell auch Veränderungen an der sog. Alveolar-Capillar-Membran vorstellen. Die Ergebnisse unserer funktionsanalytischen Untersuchungen könnten hierdurch hinreichend erklärt werden.

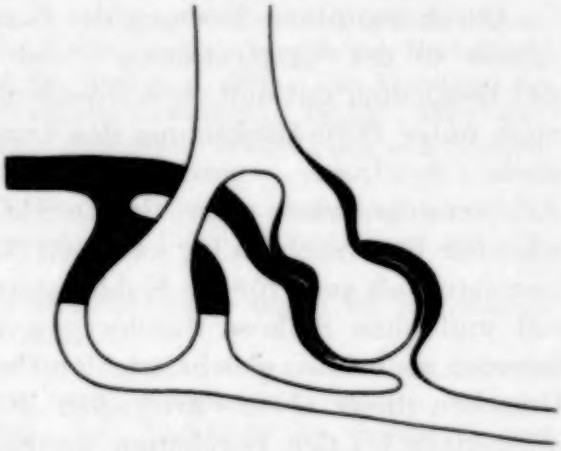


Abb. 4. Schematische Darstellung von Funktionsstörungen im Alveolarbereich und der verschiedenartigen pneumokoniotischen Veränderungen

Wenn wir nun auch schon bei Bergleuten ohne röntgenologisch nachweisbare Silikose im Durchschnitt vergrößerte alveolo-arterielle Sauerstoff- und Kohlensäuredruckdifferenzen fanden, so liegt es auf Grund neuerer pathologisch-anatomischer Befunde (HEPPLESTON, GOUGH, GOUGH und LEOPOLD, GIESE, HARTUNG sowie NAGER, ZENGER und RÜTTNER) nahe, die staubbedingten Lungenveränderungen hierfür ursächlich verantwortlich zu machen. Man muß sich auch kritisch fragen, in welchem Umfange die ersten silikotischen Veränderungen dem Nachweis durch die Röntgenstrahlen entgehen können. Zu diskutieren bleibt noch die Beobachtungstatsache, daß der Silikosegrad selbst auf die alveolo-arteriellen Sauerstoff- und Kohlensäuredruckdifferenzen im Durchschnitt einen wesentlichen Einfluß nicht erkennen läßt. Dies könnte unseres Erachtens darin begründet sein, daß wir mit diesen speziellen funktionsanalytischen Messungen unter Ruhebedingungen im wesentlichen ventilatorische und zirkulatorische Verteilungsstörungen sowie Diffusionsstörungen aufdecken können. Die bei der schweren Silikose vorliegenden massiven Schwielen, die gewissermaßen ausgeschaltete Lungenteile darstellen — und das gilt letztlich auch für das reife silikotische Knötchen — werden von diesen Messungen

nicht erfaßt, da diese „toten" Gebiete sowohl von der Belüftung als auch von der Durchblutung praktisch ausgeschlossen sind. Dieser Ausfall könnte sich indessen in einer Verminderung der Atemreserven zu erkennen geben. Schließlich ist nicht außer acht zu lassen, daß die Dreistadieneinteilung der Silikose dem wirklichen Ausmaß der Silikose oder der effektiven Durchsetzungsdichte der Lungen mit pneumokoniotischen Veränderungen und oft auch der besonderen Art der Silikose in vielen Fällen nicht gerecht wird.

Zusammenfassung

Durch simultane Messung der Sauerstoff- und Kohlensäurepartialdrucke in der Exspirationsluft und im arteriellen Blut wurden bei 282 Bergleuten mit und ohne (röntgenologisch nachweisbare) Silikose — auch unter Berücksichtigung des Lungenemphysems und des bronchitischen Syndroms — sowie bei 31 gleichaltrigen nichtstaubexponierten Arbeitern die alveolo-arteriellen Druckdifferenzen ermittelt. Das Lebensalter der Untersuchten lag zwischen 50 und 60 Jahren. Sowohl für den Sauerstoff als auch für die Kohlensäure ergaben sich bei den Bergleuten mit und ohne Silikose durchweg größere alveolo-arterielle Druckdifferenzen als bei den gleichaltrigen nichtstaubexponierten Arbeitern. Die Ursachen dieser alveolo-arteriellen Sauerstoff- und Kohlensäuredruckdifferenzen bei den Bergleuten werden diskutiert.

Literatur

Bartels, H.: Neuere Anschauungen über den Vorgang des Gasaustausches in der Lunge. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **62**, 25—34 (1956).

— R. Beer, H. P. Koepchen, J. Wenner u. I. Witt: Messung der alveolar-arteriellen O_2-Druckdifferenz mit verschiedenen Methoden bei Ruhe und Arbeit. Pflügers Arch. ges. Physiol. **261**, 133—151 (1955).

Biasi, W. di: Herdförmige Asbestose. Med. Welt H. 23, 1279—1281 (1960).

Bruck, A., Ph. Haas u. W. Ulmer: Ein schnellanzeigender Ultrarotabsorptionsschreiber zur fortlaufenden Messung der Kohlensäurekonzentration in der Atemluft. Pflügers Arch. ges. Physiol. **259**, 142—145 (1954).

duBois, A. B., R. C. Fowler, A. Soffer and W. O. Fenn: Alveolar CO_2 measured by expiration into the rapid infrared gas analyzer. J. appl. Physiol. **4**, 526—534 (1952).

Friehoff, F.: Der Gasaustausch bei der Silikose. Beitr. Silikose-Forsch. H. 72, 1—20 (1961).

Giese, W.: Über die Endstrombahn der Lunge. In: Lungen und kleiner Kreislauf. Bad Oeynhausener Gespräche I, 1956. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1957.

— Alterslunge und Emphysem. Med. Welt H. 50, 2447—2454 (1959).

— Pathomorphologie der Ventilation. Die pulmonal bedingten Ventilationsstörungen. Verh. dtsch. Ges. Path. **64**, 35—45 (1960).

Gough, J.: Pneumokoniosis in coalworkers in Wales. Occup. Med. **4**, 86—97 (1947).

Heppleston, A. G.: The essential lesion of pneumokoniosis in Welsh coalworkers. J. Path. Bact. **59**, 453—460 (1947).

— Pathological anatomy of simple pneumokoniosis in coalworkers. J. Path. Bact. **66**, 235—246 (1953).

Hugh-Jones, P., and J. B. West: Detection of bronchial and arterial obstruction by continuous gas analysis from individual lobes and segments of the lung. Thorax **15**, 156—164 (1960).

Junghanss, W.: Die Endstrombahn der Lunge im postmortalen Angiogramm. Virchows Arch. path. Anat. **331**, 263 (1958).

— Das Lungenemphysem im postmortalen Angiogramm. Virchows Arch. path. Anat. **332**, 538 (1959).

Leopold, G., and J. Gough: The centrilobular form of hypertrophic emphysema and its relation to chronic bronchitis. Thorax **12**, 219—235 (1957).

Muysers, K., F. Siehoff, G. Worth u. L. Gasthaus: Neuere Ergebnisse atemphysiologischer Untersuchungen von Kohlenbergarbeitern unter Berücksichtigung von Silikose, Bronchitis und Emphysem. I. Mitt.: Das Verhalten der Gase im arteriellen Blut. Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. **18**, 358—369 (1961).

Nager, F., F. Zenger u. J. R. Rüttner: Bronchitis, Bronchiolitis und Silikose. Schweiz. med. Wschr. **90**, 1357—1364 (1960).

Riley, R. L., D. D. Proemmel and R. E. Franke: A direct method for determination of oxygen and carbon dioxide tensions in blood. J. biol. Chem. **161**, 621 (1945).

Rüttner, J. R., u. R. Gassmann: Lungengefäßveränderungen bei der Silikose. Schweiz. Z. allg. Path. **20**, 737—744 (1957).

Siehoff, F., G. Worth, L. Gasthaus u. K. Muysers: Neuere atemphysiologische Ergebnisse bei Kohlenbergarbeitern unter Berücksichtigung von Silikose, Bronchitis und Emphysem. II. Mitt. Das Verhalten des Sauerstoff- und Kohlensäurepartialdruckes in der Exspirationsluft. Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. **18**, 479—494 (1961).

Witschi, H. P., u. M. Scherrer: Bedeutung und Messung des alveolären Totraumes. Helv. med. Acta **27**, 155—177 (1960).

Priv.-Doz. Dr. med. G. Worth,
Moers a. Rh., Krankenhaus Bethanien

Archiv für Gewerbepathologie and Gewerbehygiene 18, 596—609 (1961)

Aus der Inneren Abteilung des Städt. Krankenhauses Lüdenscheid (Leitender Arzt: Dr. med. habil. W. Höpker), der Röntgenabteilung des Krankenhauses Leninstraße, Karl-Marx-Stadt (Chefarzt: Dr. med. G. Jacob) und der Röntgenabteilung der Bergbau-Poliklinik Freital (Leiter: Dr. med. H. Müller)

Zur Problematik des Dispositionsfaktors bei Asbestose

Von

H. Bohlig, Lüdenscheid, **G. Jacob**, Karl-Marx-Stadt,
und **H. Müller**, Freital

Mit 4 Textabbildungen

(Eingegangen am 24. Juli 1961)

Die Möglichkeit einer individuellen, familiären oder rassisch bedingten Bereitschaft zu bestimmten Krankheiten wird seit langem diskutiert. Unter den Berufserkrankungen ist die Silikose, die zahlenmäßig an erster Stelle steht, in dieser Hinsicht schon vielfach untersucht worden (Brandt, Carstens, Geissler, Ickert, Schilling, Worth und Schiller). Besondere Erwähnung verdienen weiterhin die Untersuchungen von Parrisius und Im Brahm an eineiigen Zwillingen aus dem Ruhr-Kohlenbergbau, die Erhebungen über die Bedeutung der Konstitution für die Erkrankungsbereitschaft an Silikose von Krüger und Schlomka sowie die Ermittlungen zur familiären Silikose-Disposition, besonders hinsichtlich der Entwicklungsgeschwindigkeit von Jacob sowie von Feldmann.

Wenn auch die vorliegenden Ergebnisse, die z.T. an sehr großem Zahlenmaterial gewonnen wurden, vorerst keine andere Schlußfolgerung zulassen, als daß diese Dinge noch völlig im Fluß sind, so besteht doch bei allen Ärzten und Wissenschaftlern, die Staublungenkranke zu begutachten und zu betreuen haben, der Eindruck, daß an diesem Problem „etwas dran" ist. Die Zahl der in diese Richtung weisenden Einzelbeobachtungen ist schon jetzt sehr groß (Beckmann, Ceelen, Hayhurst, Kindel, Neiswander und Barrett, Ickert, Jalòn, Lassère, Thevenoux, Watkins-Pitchford, Zorn).

Die Widersprüche liegen unseres Erachtens in der unterschiedlichen Definition solcher Begriffe wie „Konstitution", „Disposition", „anlagebedingte Krankheitsbereitschaft" begründet, die auch heute trotz aller Bemühungen und kluger Analysen noch keinen exakt faßbaren oder allgemein anerkannten Inhalt besitzen, sondern Sammelbecken für kausal noch ungeklärte, phänomenologische oder empirische Registrierungen darstellen.

Wer freilich die Ergebnisse der weitgehend modifizierbaren Tierexperimente (Schrifttum s. bei Bohlig, Jacob und Müller sowie Worth

und SCHILLER) mit ihren meist uniformen Resultaten vor Augen hat, wird dazu neigen, die arbeitsmedizinisch registrierbaren Unterschiede im Asbestose-Befall nicht einfach als anlagebedingt hinzunehmen. Sicherlich sind die Ergebnisse von Tierversuchen nicht ohne weiteres mit der beruflichen Staubgefährdung des Menschen gleichzusetzen, doch müssen zunächst wohl die Ursachen für Unterschiede im Auftreten und Verlauf von Staublungenveränderungen in den einigermaßen vergleichbaren Größen, wie Expositionsdauer, Staubart, Teilchengröße, Staubgehalt der Atemluft sowie in der Schwere der körperlichen Arbeit während der Exposition gesucht werden; wahrscheinlich wird künftig auch auf solche Faktoren wie die inspiratorische Strömungsgeschwindigkeit der Atemluft, die nach DRASCHE möglicherweise eine selektive Wirkung auf Teilchengröße bzw. Zusammensetzung des Staubangebotes für die Lungen haben könnte, zu achten sein.

Ein ideales Untersuchungsgut würde zweifellos ein Kollektiv von eineiigen Zwillingen darstellen (HADORN, v. VERSCHUER). Für die Silikose haben PARRISIUS u. Mitarb. bei solchen z. T. unterschiedlich staubgefährdeten Zwillingen überwiegend ein konkordantes Verhalten festgestellt, namentlich hinsichtlich der Lokalisation und Ausdehnung der Ballungszonen.

Die Zahl der Arbeitsplätze mit einer Asbeststaubexposition ist wesentlich geringer als die der quarzstaub- oder mischstaubgefährdeten, obwohl die Asbestverarbeitung von Jahr zu Jahr zugenommen hat.

So sind auch bei den deutschen Asbestarbeitern (Verff. übersehen dabei wohl das größte Asbestose-Krankengut Europas) nur ganz wenige Fälle von Blutsverwandtschaft zu finden und Zwillingspaare sind bisher nicht aufzuspüren gewesen.

Da aber auch bei der Asbestose, die pathogenetisch anders abläuft als die Silikose, eine Fülle von Fragen der Erkrankungsbereitschaft offensteht, sei es erlaubt, die Krankheitsverläufe erst vor kurzem erfaßter Blutsverwandter mit vergleichbaren Expositionsbedingungen wiederzugeben. Sie gewähren erste, sehr interessante Einblicke in den Problemkreis „Disposition zur Asbestose". Zum Vergleich sind in Tabelle 1 die wichtigsten Daten nochmals zusammengestellt.

I. Familie Chr.: Vater mit 81 Jahren an Altersschwäche verstorben. Mutter 83 Jahre alt und stark hinfällig (31. 12. 60). Von drei Kindern lebt noch eine Schwester, 50 Jahre alt, gesund. Nach Aussagen der Ehefrauen sind die beiden Brüder blond und äußerlich einander ähnlich gewesen, Augenfarbe bei beiden graublau.

a) M. Chr. 1898—1956, vergl. Berufsgenossensch. d. keram. u. Glas-Industrie, Az. UR-Nr. 2/46240/58. Hatte von 1922—1954 mit vierjähriger Unterbrechung als Schiffsisolierer Umgang mit Kieselgur, ab 1936 auch mit Asbest; Asbeststaubexposition 18 Jahre. Früher nie ernstlich krank. Erste Atembeschwerden

Tabelle 1. *Zusammenstellung der gekürzten Krankheitsgeschichten der Geschwisterpaare Chr., H. und Ho.*

Fall	Beruf	Asbeststaub-Exposition in Jahren	Latenzzeit ab Expositionsbeginn bis		Asbestose-Stadium	Komplikationen		Autopsie	Sterbe- bzw. letztes Begutachtungsalter
			erste Beschwerden	Diagnosestellung (in Klammern = Lebensalter		unspezifisch-entzündliche	sonstige		
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ia, M. Chr., 1898	Schiffsisolierer	18	17	18 (57)	I	0	Bronchialcarcinom	+	58
Ib, W. Chr., 1900	Schiffsisolierer	25	22	24 (58)	I	0	Pleuratumor, Kalkplaques	(+)	58
IIa, H. S., geb. H. 1877	Asbestflechterin	32	40	48 (81)	II	(+)	Kalkplaques	lebt	84
IIb, E. G., geb. H. 1879	Asbestklöpplerin	35	35	53 (82)	I	(+)	Kalkplaques	lebt	82
IIIa, K. H., 1895	Asbestweber	4	38	38 (64)	II—III	0	Kalkplaques	lebt	65
IIIb, B. H., 1899	Asbestweber	3	24	34 (62)	I—II	+	Kalkplaques	lebt	62

führen Ende 1954 zur Krankmeldung. Anläßlich einer Begutachtung 1955 folgende Befunde: 172 cm, 72,2 kg; Atembreite 2 cm, Vitalkapazität 1500, Ruhecyanose; EKG: Wilsonblock; BSG 107/122 mm n. W.; Thorax-Rö: Netzstrukturen über beiden UF bei massiver Verschattung des linken UF; *Diagnose:* Verdacht auf Asbestose mit Lungentumor, Bronchopneumonie linkes UF. *Verlauf:* rasche Verschlechterung mit Exitus letalis 1956, etwa 20 Monate nach letzter Exposition. *Sektion:* solides Carcinom des rechten Stammbronchus bei leichter Asbestose. Asbestosekörperchen +, Asbestnadeln 0 (Prof. Di Biasi, Bochum; erfaßt unter lfd. Nr. 17, Tabelle 13 in Bohlig, Jacob, Müller, Die Asbestose der Lungen. Stuttgart 1960). Berufskrankheit nach Ziffer 28b anerkannt.

b) W. Chr. 1900—1958, vergl. Berufsgenossensch. d. keram. u. Glas-Industrie, Az. BK 4/163/59. 1915—1918 als Bote und Eisenformer gearbeitet. Anschließend etwa 1 Jahr Isolierhelfer mit unbekannter Exposition. Von 1920 bis 1958 mit etwa $1^1/_2$jähriger Unterbrechung im gleichen Betrieb wie der Bruder als Schiffsisolierer tätig, hier Exposition gegen Kieselgur und Glaswolle, seit 1934 auch gegen Asbest, insgesamt 24 Jahre. In früher Jugend Gelenkrheumatismus, sonst nie ernstlich krank gewesen. 1955—1958 mehrfach in hausärztlicher Behandlung wegen Magenbeschwerden, Bandwurm, Hämorrhoiden, Spondylosis deformans. Atembeschwerden seit 1956. April 1958 Krankmeldung wegen Kurzatmigkeit und rechtsseitigem Rippenfellerguß. Bei anschließender Krankenhausaufnahme: Lippencyanose, Systolicum über Spitze und Basis des nach links verbreiterten Herzens; 160 cm, 64 kg; Atembreite 4 cm, Vitalkapazität 2500 cm^3; Pleurapunktion: hämor-

rhagischer Erguß; BSG 50/80 mm n. W.; Sputum: Asbestosekörperchen ø, Tbk ø. Thorax Rö: verstärkte Netzstrukturen über beide MuUF, die gegenüber einer Vergleichsaufnahme von 1956 zugenommen haben; pleurale Verdickungen beiderseits mit Kalkplaques sowie massive Verschattung rechts bei erhaltenem Pleuraspalt (nach Punktion!). *Diagnose:* Verdacht auf Asbestkrebs. *Verlauf:* rasche Verschlechterung bis zum Exitus 3 Monate nach Expositionsschluß. *Sektion:* Geschwulstmassen und Erguß im rechten Pleuraraum, chronische Bronchitis, Metastasen des als Pleuroendotheliom angesprochenen Tumors auch in der linken Pleura; alte verkalkte Endokarditis der Aortenklappe, keine Insuffizienzzeichen. Histologische Untersuchung des Lungen- oder Tumorgewebes wurde nicht vorgenommen.

Abb. 1. Schwestern Hulda S. (32 Jahre Asbestflechterin) und Ernestine G. (35 Jahre Asbestklöpplerin)

Da die Zusammenhangsfrage auch nicht auf Grund des Ergebnisses der Leichenöffnung zu klären war, sollte das zur strittigen Verhandlung heranstehende Verfahren durch ein Gutachten nach den vorhandenen Unterlagen einer Klärung zugeführt werden. Der bereits zu Lebzeiten geäußerte Verdacht auf eine Staubkrankheit, der röntgenologisch für eine Asbestose typische Befund mit leichter Zunahme der Lungenveränderungen, die ausreichende Arbeitsanamnese sowie das Vorhandensein des sonst relativ seltenen Rippenfelltumors sprachen mit überwiegender Wahrscheinlichkeit für das Bestehen einer Erkrankung gemäß Ziffer 28b der Liste der entschädigungspflichtigen Berufskrankheiten. Es wurde eine Asbestose I mit Pleurakrebs angenommen und Entschädigungspflicht bejaht. Versicherungsträger, Sozialgericht und Landesgewerbearzt schlossen sich dieser Entscheidung an.

II. Familie H.: Vater mit 54 Jahren an Diabetes, Mutter mit 64 Jahren an unbekanntem Lungenleiden verstorben. Von 9 Geschwistern sind 2 an Asthma bronchiale, 2 an Altersschwäche und 1 als Kleinkind an Krämpfen verstorben. Ein Bruder im ersten Weltkrieg vermißt. Ein

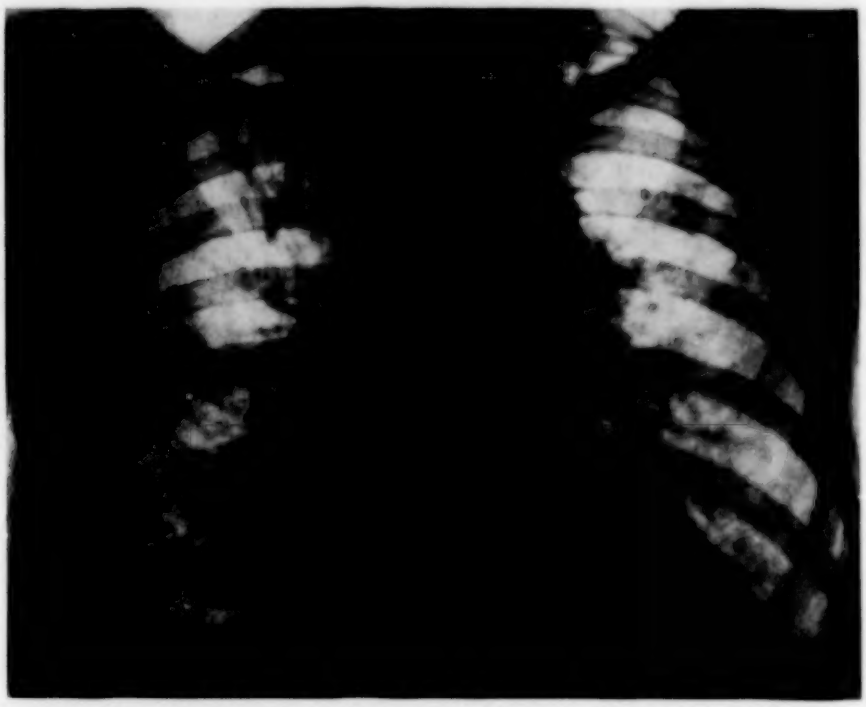


Abb. 2. Hulda S.: Asbestose II, Kalkplaques beiderseits. Alte Tbk.-Herde rechts oben

Abb. 3. Ernestine G.: Asbestose I, schalenförmige Pleuraverkalkungen

Bruder (84 Jahre) und 2 Schwestern leben. Die Familienähnlichkeit und der Habitus der Schwestern sind der Abb. 1 zu entnehmen. Die Röntgenbefunde der Schwestern sind in Abb. 2 und 3 wiedergegeben.

a) H. S. geb. H. 1877. 1891—1910 in der Landwirtschaft tätig. Von 1910 bis 1942 = 32 Jahre als Asbestflechterin in einer Asbest-Textilfabrik tätig. Aufgabe der Arbeit mit 63 Jahren wegen Altersschwäche und Kurzatmigkeit. Zwischenzeitlich nie ernstlich krank. 1958 wird eine Asbestose I diagnostiziert und als entschädigungspflichtige Berufskrankheit durch Fachärzte-Kommission besätigt. 1961 Nachbegutachtung: Vitalkapazität 1100 cm³. Auskultatorisch über beiden Untergeschossen typischer Randkatarrh; EKG: P pulmonale; RR 190/100 mm Hg; BSG 26/52 mm n. W.; rotes Blutbild: Polyglobulie. Sputum: Asbestosekörperchen Ø; Thorax-Rö: Zunahme der Fibrose, Kalkplaques bds. *Diagnose:* Asbestose II.

b) E. G. geb. H. 1879. 1893—1908 in der Landwirtschaft tätig. 1908—1943 im gleichen Betrieb wie die Schwester als Asbestklöpplerin = 35 Jahre beschäftigt, anschließend Invalidisierung wegen eines Blasenleidens. 1958 erste Begutachtung: Kalkplaques bds. In der Folge zunehmende Atembeschwerden und Angina pectoris. 1961 Nachbegutachtung: bds. typischer Randkatarrh; Vitalkapazität 800 cm³; EKG: Steiltyp und P pulmonale; BSG 27/51 mm n. W. Eisenmangelanämie; Urin: Alb (+), Hämaturie, Cylinder; Thorax-Rö: Jetzt deutlich vermehrte Netzstrukturen über beiden UF, Kalkplaques bds. *Diagnose:* Asbestose I, durch Fachärzte-Kommission ebenfalls als entschädigungspflichtige Berufskrankheit bestätigt.

III. Familie Ho.: Beide Elternteile mit etwa 70 Jahren an Unterernährung verstorben. Von 3 Brüdern ist einer nach 19jähriger Exposition als Asbestweber im gleichen Betrieb wie die Brüder an einem subakuten Lungenleiden verstorben; nachträglich wurde vom Hausarzt Verdacht auf einen Asbestkrebs ausgesprochen. Eine Klärung war retrospektiv nicht möglich.

a) K. Ho. 1895. 1909—1911 Einfädler in einer Stickerei. Von 1912 bis heute als Weber in einer Treibriemenfabrik beschäftigt, dabei von 1921—1924 = 4 Jahre ausschließlich Asbest gewebt. Außer Nierensteinen früher keine ernstlichen Erkrankungen. 1959 bei einer Röntgenuntersuchung Asbestoseverdacht ausgesprochen, kurz vorher waren erstmals Atembeschwerden und Reizhusten aufgetreten. Begutachtung 1960: 174 cm, 75,3 kg; Atembreite 4,5 cm, Vitalkapazität 3000 cm³; EKG: Li-Typ, keine Schädigungszeichen; BSG 6/16 mm n. W., Blutbild und Bluteiweißbild o. B.; Sputum: Asbestfremdkörper Ø; Thorax-Rö: massive fleckig-streifige Verschattung beider MuUF, Pleuraverdickung mit Kalkplaques bds. *Diagnose:* Asbestose II—III; von Fachärzte-Kommission als entschädigungspflichtige Berufskrankheit bestätigt.

b) B. Ho. 1899. 1914 bis heute im gleichen Betrieb tätig, dabei zwischen 1926 und 1932 insgesamt etwa 3 Jahre ausschließlich als Asbestspinner und -weber. Mit 6 Jahren Lungen- und Rippenfellentzündung links, sonst nie ernstlich krank. Seit 1950 Kurzatmigkeit mit Reizhusten und Neigung zu Erkältungen. Begutachtung 1960: 162 cm, 76 kg; Atembreite 3 cm, Vitalkapazität 1700 cm³; EKG: Li-Typ mit Reizleitungsstörungen; BSG 2/5 mm n. W., Blutbild und Bluteiweißbild o. B.; Sputum: Asbestfremdkörper Ø, Tbk. Ø; Thorax-Rö: streifig-fleckige Verschattung der MuUF, rechts mehr als links, Pleuraverdickung mit Kalkplaques bds., bronchographisch: deformierende Bronchitis mit Bronchiektasen der M. u. U.-Lappen, verzögerte Kontrastmittelresorption. *Diagnose:* Asbestose I—II; von Fachärzte-Kommission ebenfalls bestätigt.

Bei den Krankengeschichten zu I fällt die nahezu gleiche Berufsanamnese mit der Tatsache des Auftretens von Asbestkrebsen (s. unten) bei nur gering ausgeprägten Fibrosen auf; entzündliche Komplikationen spielten bei diesen Krankheitsverläufen keine erkennbare Rolle. Die

Schwestern zu II bieten bei ebenfalls paralleler Vorgeschichte wieder fast gleiche Krankheitsgeschehen, bei denen die Angabe von Atembeschwerden ab 7. Lebensjahrzehnt wegen des fortgeschrittenen Alters nicht mit hinreichender Wahrscheinlichkeit als Folge der Asbeststaubeinwirkung angesprochen werden kann. Im Falle III besteht die Möglichkeit eines weiteren Asbestosefalles in der gleichen Familie; die Staubgefährdung ist auch hier fast gleich; Verlauf und Schweregrad werden nur insoweit etwas different, als bei IIIb entzündliche Komplikationen für ein frühzeitigeres Auftreten der ersten Krankheitszeichen sorgen.

An den Krankengeschichten der Geschwister ist auffällig, daß hier Menschen eines erbbiologisch doch differenten Materials bei jeweils paarweise gleicher Staubgefährdung einen weitgehend parallelen Krankheitsverlauf zeigen. Über die Differenzgröße des Erbgutes läßt sich nichts aussagen, da der Erbgang eines die Bereitschaft bedingenden Gens (oder einer Gengruppe) unbekannt ist. So läßt sich aus den zusammengetragenen Krankheitsverläufen zunächst nur ableiten, daß bei *gleicher* Exposition gegenüber Asbeststaub bei einem genetisch nicht indifferenten Beobachtungsgut *gleich starke* Lungenfibrosen auftreten können.

Um die Frage nach der Rolle eines Dispositionsfaktors bei der Asbeststaublunge weiter verfolgen zu können, erscheint es Verfassern zweckmäßig, eine Aufgliederung vorzunehmen:

1. Spielt bei der Asbestose-Morbidität die Disposition des einzelnen neben der Exposition eine Rolle?

2. Bestimmen individuelle Faktoren den Verlauf, insbesondere die Entwicklungsgeschwindigkeit einer Asbestose, und welche Umstände könnten das sein?

Für eine überzeugende Aussage über diese Fragen reichen die sechs aufgeführten Krankheitsverläufe natürlich nicht aus, da sich mit einigen Beispielen nun einmal nichts beweisen oder entkräften läßt. Es sollen daher weitere Gesichtspunkte mit zur Beurteilung dieser Probleme herangezogen werden.

Im Zusammenhang mit der ersten Frage sind hinsichtlich der Asbestose-*Morbidität* die Feststellungen der älteren deutschen Asbestoseforscher anläßlich der damaligen Reihenuntersuchungen von Wichtigkeit.

Alwens, Gerbis und Ucko sowie Saupe fanden bei den vor 30 Jahren wohl noch recht primitiven Staubschutzeinrichtungen beispielsweise nach einer zehnjährigen Staubgefährdung in 97% der Fälle Zeichen einer Asbestose im Röntgenbild. Die heute sehr viel bessere Staubprophylaxe (Bohlig, Jacob und Müller, Jacob) hat bereits zu einer statistisch gesicherten Abnahme der Asbestose-Morbidität geführt (Böhme, Bohlig, Jacob und Müller, Jacob, Merewether).

Auch hat sich die Zusammensetzung des Krankengutes hinsichtlich des Schweregrades geändert: Es ist zu einer Verschiebung zugunsten der disseminierten Formen, die nach der alten Drei-Stadien-Einteilung

nach SAUPE als *leicht* bezeichnet wurden, gekommen, wie aus der Abb. 4 deutlich hervorgeht. Ob nunmehr etwa vorhandene individuelle Faktoren bei dem geringeren Staubangebot und den dadurch vergleichsweise protrahierten Verläufen statistisch noch zur Auswirkung kommen werden oder können, bleibt abzuwarten.

Es muß in diesem Zusammenhang auch darauf verwiesen werden, daß gerade beim Asbeststaub verhältnismäßig geringe Mengen, wie sie in der Umgebung von Asbestgruben und -fabriken in der atmosphärischen

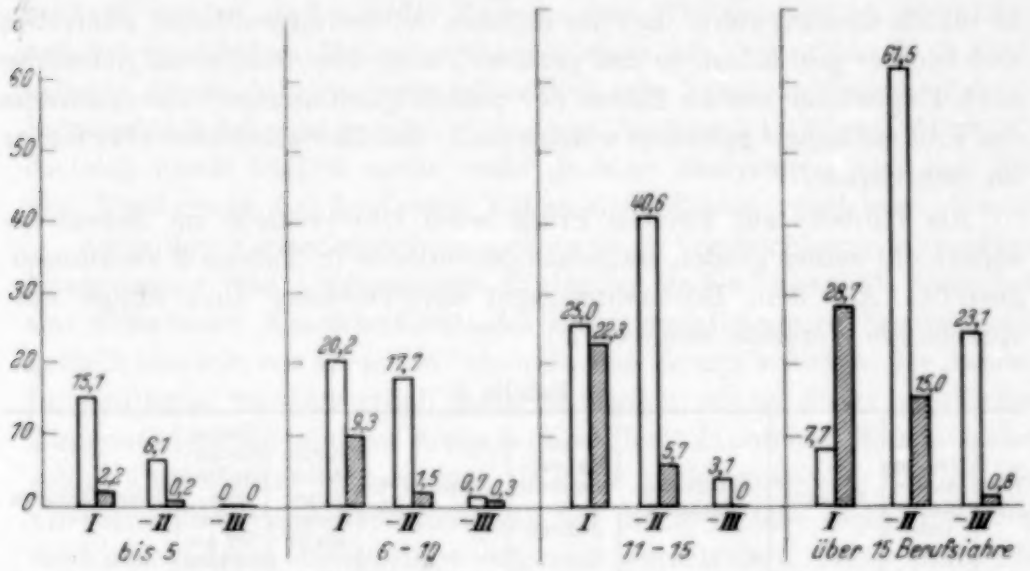


Abb. 4. Berufsalter und röntgenologischer Asbestosegrad. Sächsische Asbestindustrie. Vergleich der Reihenuntersuchungen von 1931—1938 (SAUPE, BRANDT u. SAUPE) = □ und 1958 (BOHLIG, JACOB, MÜLLER) = ■

Luft auftreten können, schon zu autoptisch gesicherten Asbestlungenfibrosen bei Mensch und Tier geführt haben (GLOYNE, KIVILUOTO, SCHUSTER, STEWART, TATTERSALL und HADDOW). Darüber hinaus sind in jüngster Zeit aus Finnland (KIVILUOTO), Kanada (CARTIER) und der Südafrikanischen Union (HURWITZ, SLEGGS, WAGNER) bei den Einwohnern der Asbestgrubengebiete zahlreiche Pleuraveränderungen mit typischen Kalkplaques, z. T. auch mit Lungenfibrosen gefunden und geradezu als endemisch angesprochen worden, wobei übrigens im Kapland Unterschiede im Befall zwischen Farbigen und Weißen nicht zur Beobachtung gekommen sind. Ähnliche Einzelfälle aus der Umgebung von Asbestfabriken sind auch in Deutschland bereits gefunden worden (ANSPACH, WAGLER und MÜLLER). BOEVLOWA u. Mitarb. haben erstmals Staubmeßergebnisse aus der Umgebung von Asbestfabriken in der Sowjetunion mitgeteilt und sogar Schäden bei Kindern und Jugendlichen (z. B. erhöhte Anfälligkeit für Erkältungskrankheiten sowie Wachstumsstörungen) als Folgen einer solchen Asbeststaubeinwirkung deklariert.

Wenn andererseits in Einzelfällen nach längerer Exposition in vivo asbestosefreie Lungen diagnostiziert werden, so stellt dies noch keinen schlüssigen Beweis für die notwendige Existenz einer echten Asbestosedisposition dar, da die möglicherweise vorhandene Fibrose sich sehr leicht dem Röntgennachweis entziehen kann, wenn z. B. ein stärker ausgeprägtes lokales Emphysem die Bindegewebsvermehrung röntgenologisch „wegleuchtet". Schon bei der in vivo einfacher nachzuweisenden Silikose kommt es nicht selten vor, daß der Obduzent die nach den Gesetzen der Röntgenbildentstehung noch nicht erfaßbare Staublunge in tabula demonstriert. Bei der diffusen Asbestlungenfibrose kann dies viel leichter geschehen, so daß praktisch zum Ausschluß einer Asbestose nach Exposition letzten Endes der pathologisch-anatomische Nachweis der Fibrosefreiheit gefordert werden muß. Solche Fälle fehlen aber bisher im Schrifttum.

Als Hinweis zur zweiten Frage seien Unterschiede im Asbestose-*ablauf* mit seiner großen zeitlichen Streubreite in Tabelle 2 zusammengestellt. Aus dem Beobachtungsgut der Verfasser sind einige entsprechende Verläufe ausgewählt:

Tabelle 2

Lfd. Nr.	Nr. der Asbestoseliste	Patient	Tätigkeitsmerkmal	Expositionszeit in Jahren	Exponiert von — bis	Wann Asbestose festgestellt	Dabei festgestelltes Stadium der Asbestose	Bemerkungen
1	468	Sch., M.	Weberin	3	1945—1948	1951	III	1957 verstorben an Rechtsinsuffizienz
2	212	H., A.	Öffner	4	1953—1957	1957	II	lebt
3	229	J., E.	Mischer	3	1948—1951	1952	II	verschollen
4	443	Sch., E.	Spinnerin	7	1907—1914	1954	III	—
5	45	B., O.	Matratzenstepperin	3	1912—1915	1955	II	—
6	424	S., A.	Spulerin	2	1912—1914	1958	II	Kalkplaques

Es braucht wohl nicht näher ausgeführt zu werden, daß mit den ausgewählten Beispielen der Tabelle 2 wieder nur sehr bedingt Argumentation zu treiben ist; lassen sich doch aus dem Krankengut mit entsprechender Exposition ebensogut Kranke mit extrem langsamer Entwicklung oder kurzer Anamnese herausziehen. Andererseits stellt aber diese Tatsache gerade den Kronzeugen für die Annahme einer persönlichen Krankheitsbereitschaft, id est Disposition, dar. Dabei liegen die Verhältnisse bei den sog. „Späterkrankungen" (Bohlig, Jacob und Müller) nicht so kraß, wie es die Tabelle auf den ersten Blick glauben machen möchte; denn es handelt sich bei bereits fortgeschrittenen Stadien um das *Feststellungs-* und nicht um das *Erkrankungs*alter, da

der Zeitpunkt der ersten Fibroseentwicklung ja nicht mehr zu erfassen ist (vgl. hierzu Tabelle 1, Spalten 4 und 5).

Zur Frage der Entwicklungsgeschwindigkeit einer Asbestose haben Verfasser 1960 mitgeteilt, daß Fälle von sog. akuter Asbestose nicht beobachtet worden sind. Die Bezeichnung „akut" war in bewußter Anlehnung an UEHLINGERs Fälle von akuten Silikosen mit ihren röntgenologischen und pathologischen Besonderheiten und den deletären Verläufen nach extrem großem Staubangebot gewählt worden. Vielleicht muß aber für die Asbestose die Formulierung der Verfasser dahingehend ergänzt werden, daß aus der Zeit *vor* dem Wirksamwerden der ersten arbeitshygienischen Maßnahmen, also etwa aus den ersten 2—3 Jahrzehnten dieses Jahrhunderts tatsächlich sehr kurze und rasche Krankheitsverläufe bekannt geworden sind (vgl. AURIBAULT, COLLIS, MURRAY), die sich heute freilich nicht mehr genauer analysieren und mit den von UEHLINGER beschriebenen Fällen der Silikose vergleichen lassen.

Auffällige Verlaufsdifferenzen trotz etwa vergleichbarer Exposition können aber eine überzeugende Erklärung finden, wenn als Ursachen des differenten Krankheitsablaufes nicht undefinierbare Begriffe aufgestellt sondern vor allem die entzündlichen Komplikationen der Asbestlungenfibrose verantwortlich gemacht werden, die bei dieser beruflichen Lungenfibrose ein häufiges Ereignis darstellen. JACOB und BOHLIG haben schon 1954 darauf hingewiesen, daß der verhängnisvolle Einfluß der unspezifischen Begleitentzündungen auf die Asbestose nicht über dem eindrucksvolleren Asbestkrebs vergessen werden darf. Auch zahlreiche andere Autoren (BAADER, BEHRENS, BÖHME, DEROBERT und HADENGUE, HOLSTEIN, KOELSCH, MEREWETHER, WEDLER) haben die hohe Frequenz und Gefährlichkeit dieser oftmals als banal angesehenen entzündlichen Prozesse vermerkt; sie stellen durch akutes Herzversagen unter den Todesursachen sogar einen beachtlichen Anteil dar (STONE u. a.). So lassen sich schon bei röntgenologisch wenig eindrucksvollen Fibrosen schwere Veränderungen am Bronchialbaum als Ausdruck des komplexen Krankheitsgeschehens feststellen (JACOB, JACOB und BOHLIG). Solche Deformierungen am Bronchialbaum finden sich auch bei anderen diffusen Lungenfibrosen (REID und SIMON, SCADDING, UEHLINGER, FUCHS, BUHLMANN und UEHLINGER).

Inwieweit nun diese als Impulse für die Verlaufsbeschleunigung anzuschuldigenden unspezifischen Komplikationen z. B. im Sinne v. VERSCHUERs als Infektionen eine spezifische oder unspezifische Disposition erkennen lassen, ist anhand des vorliegenden kleinen Materials statistisch oder erbbiologisch nicht zu sichern. Daß aber die Kombination von Lungenfibrose und unspezifischer Begleitentzündung zu gegenseitig nachteiliger Beeinflussung führt und damit als ungünstiger individueller Faktor in das Krankheitsgeschehen eingeschaltet ist, dürfte nicht zu übersehen sein.

Schon aus dieser Tatsache heraus ergibt sich die ärztliche Forderung, diesen Circulus vitiosus möglichst bei *allen* Gefährdeten durch prophylaktische und therapeutische Kuren in günstiger klimatischer Lage wenigstens für eine gewisse Zeit zu unterbrechen und damit das pathologische Geschehen etwas zu verlangsamen.

Die angeführten Krankheitsverläufe bei Blutsverwandten sowie die übrigen Argumente sprechen dafür, daß bei einer längeren Asbeststaubeinwirkung praktisch in jedem Falle ein krankmachender Effekt erwartet werden darf. Der Faktor einer „anlagebedingten Bereitschaft" zum Erwerb einer Lungenfibrose scheint eine geringere Rolle zu spielen. Dagegen ist für den *Ablauf* einer Asbestose ein individueller Faktor anzunehmen, der sich hauptsächlich in einer mehr oder minder großen Neigung zu entzündlichen Komplikationen manifestieren dürfte.

Es sei abschließend jedoch ausdrücklich betont, daß die hier vorgetragenen Anschauungen nur auf solche Asbestosefälle bezogen werden sollen, die nicht mit einer Tuberkulose oder mit einem Lungenkrebs vergesellschaftet sind. Die für die Kombination Asbestose—Tuberkulose in diesem Zusammenhang wichtigen Tatsachen bedürfen einer neuen Sichtung. Auch die Kombination Asbestose—Lungenkrebs hat durch die neuerlichen Feststellungen eines gehäuften Auftretens mesothelialer Geschwülste bei Asbeststaubgefährdeten aus Südafrika (Wagner, Sleggs und Marchand) neue Aspekte gewonnen, die am deutschen Krankengut schon 1954 abgeleitet werden konnten (Jacob und Bohlig).

Das Geschwisterpaar Chr. könnte freilich Veranlassung geben, parallele Schlüsse auch für das Auftreten des Lungen- oder Pleurakrebses bei Asbestose zu ziehen. Da aber zur Kausalitätsfrage der bösartigen Geschwülste im allgemeinen und des Lungenkrebses im besonderen heute nur soviel als gesichert gelten darf, daß nicht nur *eine* bestimmte Noxe anzuschuldigen ist, sondern ein sehr *komplexes* Geschehen vorliegen muß, sollte diese auch für die Berufskrebse gültige Tatsache vor der Annahme der Anlagebedingtheit einer solchen Kombination von kausal streng definierter Lungenfibrose und fraglich multikausal bedingtem Krebs Zurückhaltung auferlegen. Die Krankengeschichten der Brüder Chr. können deshalb zum vorliegenden Thema nur insoweit herangezogen werden, als sie als vom Krebs noch unkomplizierte Fibrosen eine interessante Parallelität aufweisen; das Faktum eines Berufskrebses bei zwei Brüdern mit Asbestose sei dagegen nur als Bereicherung der Asbestkrebs-Kasuistik mitgeteilt.

Zusammenfassung

Anhand von Krankengeschichten bei Geschwisterpaaren mit Asbestose wird die Hypothese erarbeitet, daß für den *Erwerb* einer Asbestfibrose eine persönliche Disposition keine wesentliche Bedeutung hat.

Dagegen sind für den Krankheits-*Ablauf* individuelle Faktoren anzunehmen, insbesondere eine Neigung zu unspezifisch-entzündlichen Komplikationen. Zur Beeinflussung einer Katarrh-Bereitschaft sind prophylaktische klimatische Kuren zu empfehlen.

Literatur

Alwens, W.: Über Asbestose der Lungen. Münch. med. Wschr. **82**, 1797 (1935).

Anspach, M.: Mündliche Mitteilung 1961.

Auribault, M.: Notes sur l'hygiène et la securité des ouvriers dans les filatures et tissages d'amiante. Bull. Inspect. trav. (Paris) **14**, 120 (1906).

Baader, E. W.: Asbestose. Dtsch. med. Wschr. **65**, 407 (1939).

— Berufskrankheiten, 5. Aufl. München u. Berlin 1960.

Beckmann, H.: Konstitution und Silikose. Beitr. Silikose-Forsch., Bericht Arbeitstagung 1951, S. 113.

Behrens, W.: Über Klinik und Pathologie der Asbestose. Z. Unfallmed. Berufskr. **45**, 129 (1952).

Biasi, W. di: Zur pathologischen Anatomie der Lungenasbestose. Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. **8**, 139 (1937).

Bobylowa, A. T., R. M. Buchanzowa, S. E. Lowzowa u. M. S. Sabilowa: Die Verstaubung bewohnter Stadtviertel durch Asbest und dessen Einfluß auf die Gesundheit der kindlichen Bevölkerung. Higijena **23**, 9 (1958).

Böhme, A.: Untersuchungen an den Arbeitern einer Asbestfabrik. Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. **11**, 433 (1941).

— Der Einfluß von Überwachungsmaßnahmen auf die Häufigkeit der Asbestose. Beitr. Silikose-Forsch., Bericht Arbeitstagung 1951, S. 180.

— Ergebnisse von Nachuntersuchungen bei Arbeitern einer Asbestfabrik. Beitr. Silikose-Forsch. H. 11, 27 (1951).

Bohlig, H.: Über das Staublungenemphysem. — Ein Beitrag zur Gutachterpraxis. Z. ges. inn. Med. **11**, 495 (1956).

Bohlig, H., G. Jacob u. H. Müller: Die Asbestose der Lungen: Genese — Klinik — Röntgenologie. Stuttgart 1960.

Brandt, A.: Über die Auswertung der Statistik der Berufskrankheiten. Dtsch. Gesundh.-Wes. **13**, 500 (1958).

— Über die individuelle Disposition zur Silikose. Verh.-Ber. Arbeitsmedizinische Tagung „Lunge und Beruf", Weimar 1961 (im Druck).

—, u. E. Saupe: Gewerbeärztliche und röntgenologische Untersuchungen an Asbestarbeitern. Zit. nach E. Saupe.

Carstens, M.: Probleme der Pneumokoniosen. Leipzig 1961.

Cartier, P.: Some clinical observations on asbestosis in mine and mill workers. Arch. industr. Health **11**, 204 (1955).

— Mündliche Mitteilungen 1960.

Ceelen, W.: Diskussionsbemerkung. Beitr. Silikose-Forsch., Bericht Arbeitstagung 1951, S. 115.

Collis, E. L.: Annual report of the chief inspector of factories and workshops for England and Wales 1910, p. 188. London 1911.

Dérobert, L., et A. Hadengue: Amiante in intoxications et maladies professionales, p. 379. Editions Med. Flammarions 1954.

Drasche, H.: Die Staubmengen auf industriell genutzten Staubmaskenfiltern und deren Bedeutung für den gewerblichen Staubschutz. Staub **21**, 333 (1961).

Feldmann, A.: Zur familiären Disposition zur Silikose. Zbl. Arbeitsmed. **10**, 229 bis 233 (1960).

Geisler, E.: Die Bedeutung der konstitutionellen Disposition für die Erlangung einer schweren Staublungenerkrankung und die Auswirkung dieses Faktors auch in sozialer Beziehung. Konstit.-Wehrpath. **1937**, H. 41.

Gerbis, H., u. Ucko: Über Asbestosis der Lungen. Dtsch. med. Wschr. **58**, 285 (1932).

Gloyne, S. R.: The presence of asbestos fibre in the lesions of asbestos workers. Tubercle (Lond.) **10**, 404 (1929).

— The reaction of tissues to the asbestos fibre with reference to pulmonary asbestosis. Tubercle (Lond.) **11**, 151 (1930).

Hadorn, W.: Konstitution und Vererbung. Praxis **50**, 242 (1961).

Hayhurst, E. R., D. J. Kindel, B. E. Neiswander and C. D. Barrett: Silicosis with low incidence of tuberculosis. J. industr. Hyg. **11**, 228 (1929).

Holstein, E.: Grundriß der Arbeitsmedizin, 3. Aufl. Leipzig 1958.

Hurwitz, M.: Roentgenologic aspects of asbestosis. Amer. J. Roentgenol. **85**, 2 (1961).

Ickert, F.: Über die Disposition zur Staublunge, zur Staublunge mit Tuberkulose und zur Staublungentuberkulose. Z. Tuberk. **60**, 134—143 (1931).

Jacob, G.: Zur familiären Disposition der Silikose. Zbl. Arbeitsmed. **9**, 15—18 (1959).

— Bronchografische Befunde bei der Asbestlungenfibrose. Verh.-Ber. 41. Tagung der Dtsch. Röntgen-Ges. 1960, Freudenstadt.

— Zum Bronchogramm bei leichten Formen der Asbestlungenfibrose. Brauers Beitr. Klin. Tuberk., Verh.-Ber. Dtsch. Tbk.-Tagung, Freiburg i. Br., 1960 (im Druck).

— Ergebnisse der Staubbekämpfungsmaßnahmen in asbestverarbeitenden Betrieben Deutschlands 1930—1960. Int. J. prophyl. Med. u. Sozialhyg., 1961 (im Druck).

— Morphologie und Bronchographie bei diffusen Lungenfibrosen. Verh.-Ber. Arbeitsmedizinische Tagung „Lunge und Beruf", Weimar 1961 (im Druck).

—, u. H. Bohlig: Die röntgenologischen Komplikationen der Lungenasbestose. Fortschr. Röntgenstr. **83**, 316 (1955).

— — Das Verhalten des Bronchialbaumes bei der Asbestlungenfibrose. Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. **18**, 247—257 (1960).

Jalón Lassère, R.: Nuestra experiencia sobre la silicosis y silicotuberculosis en los mineros de carbón. Rev. esp. Tuberc. **10**, 379 (1941).

Kiviluoto, R.: Pleural calcification as a roentgenologic sign of non-occupational endemic Antophyllite-Asbestosis. Acta radiol. (Stockh.) Suppl. **194** (1960).

Koelsch, F.: Pathogenese, Prognose, Therapie und Prophylaxe der Asbestose. Med. Welt **11**, 1405 (1937).

Krüger, P. D., u. G. Schlomka: Untersuchungen über die Konstitution für die Erkrankungsbereitschaft an Silikose. Z. ges. inn. Med. **9**, 176 (1954).

Merewether, E. R. A.: The occurence of pulmonary fibrosis and other pulmonary affections in asbestos workers. J. industr. Hyg. **12**, 198, 239 (1930).

— A memorandum on asbestosis. Tubercle (Lond.) **15**, 69, 109, 152 (1933).

Müller, H.: Staublungenerkrankungen. In: W. Hirsch, Lungenkrankheiten im Röntgenbild. Leipzig u. Stuttgart 1957.

— Über schwere Formen der Asbestose. In Jötten-Klosterkötter, Die Staublungenerkrankungen, Bd. III. Darmstadt 1958.

— Zu Fragen der Lebenserwartung bei der Asbeststaublunge. Int. J. prophyl. Med. u. Sozialhyg. **5**, 3, 55 (1961).

— Schalenförmige Pleuraverkalkungen bei der Asbeststaublunge. Radiol. diagnostica (im Druck).

Murray, M.: H. M. Stationary Office 1907, 127.

Parrisius, W., u. Im Brahm: Steinstaublunge bei Zwillingspaaren. Med. wiss. Beitr. Ruhrknappschaft, H. 2. Bochum 1953.
— — Silikose bei Zwillingsbrüdern. Münch. med. Wschr. **95**, 116 (1953).
Reid, L., u. G. Simon: The peripheral pattern in the normal bronchogram and its relation to peripheral pulmonary anatomy. Thorax **12**, 103 (1958); Brit. J. Radiol. **32** (1959).
Saupe, E.: Röntgenatlas der Asbestose der Lunge. Leipzig 1938.
— Weitere Beiträge zur Röntgendiagnostik der Lungenasbestose. Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. **9**, 391 (1939).
Scadding, J. G.: Pulmonary fibrosis and collagen diseases of the lungs. Brit. J. Radiol. **29**, 633—641 (1956).
— Chronic diffuse interstitial fibrosis of the lungs. Brit. med. J. **13**, 443—450 (1960).
Schilling, G.: Untersuchungen über Staublungenerkrankungen bei Arbeitern des Schauinsland-Bergwerkes. Fortschr. Röntgenstr. **52**, 33—34 (1935).
Schuster, U. H.: Pulmonary asbestosis in a dog. J. Path. Bact. **34**, 751 (1932).
Sleggs, C. A.: Clinical aspects of asbestosis in Northern Cape. Verh.-Ber. Internat. Pneumoconiosis Conf., Johannesburg, South Africa, 1959.
Stewart, M. J., U. Tattersall and A. C. Haddow: On the occurence of clumps of asbestos bodies in the sputum of asbestos workers. J. Path. Bact. **35**, 737 (1932).
Stone, M. J.: Clinical studies in asbestosis. Amer. Rev. Tuberc. **41**, 12 (1940).
Thevenoux: Étude statistique de quelques facteurs influant sur le déterminisme de la pneumoconiose des houilleurs. Rev. méd. min. **3**, 167 (1950).
Uehlinger, A., W. A. Fuchs, A. Buhlmann u. E. Uehlinger: Über Lungenfibrosen. Dtsch. med. Wschr. **85**, 1829 (1960).
Uehlinger, E.: Die akute Silikose. In Jötten-Gärtner, Staublungenerkrankungen, Bd. I. Darmstadt 1950.
Verschuer, O. v.: Die Frage der Erblichkeit bei Infektionskrankheiten und malignen Tumoren. Dtsch. med. Wschr. **86**, 1029 (1961).
Wagler, F., u. H. Müller: Gibt es eine endemische Asbestose? (im Druck).
Wagner, J. C.: Pathological aspects of asbestosis in South Africa. Verh.-Ber. Internat. Pneumoconiosis Conf., Johannesburg, South Africa, 1959.
— C. A. Sleggs and P. Marchand: Diffuse pleural mesothelioma and asbestos exposure in the north western Cape-province. Brit. J. industr. Med. **17**, 260 (1960).
Watkins-Pitchford, W.: The silicosis of the South African gold mines and the changes produced in it by legislative and administrative efforts. J. industr. Hyg. **9**, 109 (1927).
Wedler, H. W.: Klinik der Lungenasbestose. Leipzig 1939.
— Lungentuberkulose bei Asbestose. Leipzig 1947.
Worth, G., u. E. Schiller: Die Pneumokoniosen. Köln 1954.
Zorn, O.: Ergebnisse einer zwölfjährigen Gesteinshauerkontrolle im westfälischen Kohlenrevier. Beitr. Silikose-Forsch. H. 2, 1—19 (1949).

Dr. H. Bohlig, Lüdenscheid/Westf., Philipp-Straße 11,
Dr. G. Jacob, Karl-Marx-Stadt, Drosselweg 14,
Dr. Horst Müller, Freital b. Dresden, Burgwartstr. 44

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene 18, 610—631 (1961)

Aus dem Staatlichen Institut für Arbeitsmedizin, Budapest
(Direktor: Dr. Miklós Timár)

Die Myokardschädigung der Caissonarbeiter

Von

I. Rózsahegyi und I. Kenedi, Budapest

Mit 3 Textabbildungen

(Eingegangen am 1. September 1961)

Im Jahre 1923 fand Breu im EKG von Caissonarbeitern auffallend häufig hohe T-Wellen und wertete seinen Befund als ein Zeichen der Myokardläsion.

Viele Autoren untersuchten elektrokardiographisch Caissonarbeiter und Taucher. Aus den Mitteilungen war größtenteils zu ersehen, welche Art der im EKG feststellbaren Myokardläsionen bei Leuten, die in Preßluft tätig sind, vorkommen, die Frage jedoch, ob diese Abweichungen häufiger sind als bei Arbeitern, die nicht in komprimierter Luft eine ähnliche Arbeit verrichten, wurde nicht entschieden.

Verschiedene Autoren (Terranova, Seusing, Zannini, Caccuri u. Mitarb.) haben auch die Fragen der Pathogenese berührt, ohne jedoch entschiedene Antwort auf die Frage der Entstehung der Herzmuskelschädigung oder der EKG-Abweichungen geben zu können.

Wir haben uns die Aufgabe gestellt, festzustellen, 1., ob bei Caissonarbeitern EKG-Zeichen der Myokardschädigung häufiger sind als bei anderen Arbeitern mit ähnlicher Belastung, jedoch ohne Druckluftexposition; 2., welcher Art diese Abweichungen sind; 3., wie die festgestellten Veränderungen mit der Tätigkeit in Druckluft zusammenhängen.

Zu diesem Zwecke haben wir die EKG-Aufnahmen der bei dem Bau der Budapester Untergrundbahn im Caisson tätigen Arbeiter untersucht. Wir bearbeiteten 459 Aufnahmen von 316 Personen, und zwar bei 231 Personen eine Aufnahme, bei 53 Personen 2 Aufnahmen, bei 22 Personen 3 Aufnahmen, bei 4 Personen 4 Aufnahmen, bei 4 Personen 5 Aufnahmen und bei je einer Person 9 und 11 Aufnahmen, die in verschiedenen Zeitintervallen gefertigt worden sind. Die Zahlenangaben der verschiedenen Zusammenstellungen stimmen untereinander nicht immer überein, da nur jene Fälle gewertet worden sind, bei denen in bezug auf das behandelte Problem (z. B. Exposition) zuverlässige Angaben zur Verfügung standen. Zum Vergleich wurde das Material von je 100 Personen der entsprechenden Altersklassen untersucht, die ungefähr eine Arbeit von gleicher Schwere, jedoch nicht in komprimierter

Luft verrichtet haben und genau wie die Caissonarbeiter keine Herzbeschwerden oder klinisch manifeste Erkrankung gehabt haben.

Bei der mathematischen Analyse unseres Materials konnte festgestellt werden, daß bei den Caissonarbeitern in der Altersgruppe von 20—29 Jahren die EKG-Abweichungen häufiger vorkommen und daß der Unterschied signifikant ist. In der Altersgruppe 30—39 ist der Unterschied eben noch signifikant, in der Altersgruppe 40—49 sogar sehr stark signifikant. Werden die Altersgruppen von 20—49 zusammengezogen, so ist der Unterschied ebenfalls sehr stark signifikant. Das Prüfverfahren wurde mit dem χ^2-Test ausgeführt (s. Tabelle 1)[1].

Tabelle 1. *Zahl und prozentuelle Proportion der abweichenden EKG-Kurven (χ^2-Test)*

	20—29 Jahre		30—39 Jahre		40—49 Jahre		Alle Altersklassen zusammen	
	%	zusammen	%	zusammen	%	zusammen	%	zusammen
Caissonarbeiter . . .	25	83	25	150	37	75	28	308
Physische Arbeiter ohne Druckluft .	11	100	15	100	13	100	13	300
P%		<5		~ 5		$<0{,}1$		$<0{,}1$

Somit ist die Frage: „Sind EKG-Abweichungen bei Caissonarbeitern häufiger?", auf Grund dieser Befunde entschieden mit „ja" zu beantworten.

Wir wollen uns nun der Frage zuwenden: „Welcher Art sind die EKG-Abweichungen, die bei Caissonarbeitern diesen Unterschied in der Zahl der normalen und der pathologischen EKG-Kurven der nicht in Druckluft tätigen gegenüber ergeben?"

Bei der aus allen Altersklassen gebildeten Gruppe wurde der Unterschied der Proportion der einzelnen EKG-Abweichungen zwischen den beiden Arbeitergruppen untersucht. Die Untersuchung wurde mittels angulärer Transformation ausgeführt. Vor allem wurde mit der Untersuchung der Streuung (χ^2-Probe) und des Mittelwertes (t-Probe) festgestellt, daß sich die einzelnen, eine Abweichung zeigenden EKG-Zeichen statistisch verschieden verhalten. Sodann wurden die einzelnen Abweichungen der Reihe nach untersucht.

Bei der paarweise ausgeführten u-Probe ergab sich, daß folgende EKG-Abweichungen bei den Caissonarbeitern signifikanterweise häufiger vorkommen: hohe $P_{2,3}$-Wellen, verlängerte PQ-Zeit, breiterer QRS-Komplex, gesenkte ST-Strecke, flaches T_1 oder $T_{1,2}$ und unregelmäßige

[1] Die mathematische Analyse wurde von der Biometrischen Abteilung des Mathematischen Forschungsinstitutes der Ungarischen Akademie der Wissenschaften (Herr Dr. Ireneus Juvancz und Herr Peter Csáki) ausgeführt, wofür wir auch hier bestens danken.

Tabelle 2. *Unterschied der EKG-Abweichungen (u-Probe)*

		Pathologische Q-Welle	$P_{2,3}$ hoch	P flach oder negativ	P Q verlängert	QS breit	ST gesenkt	T_1 oder $T_{1,2}$ flach	$T_{2,3}$ flach	Unregelmäßige Sinusarrhythmie	Vorhof- oder Nodalrhythmus	Vorhofflimmern	Extrasystolie	Plötzliche Inversion v. R_3	QT verlängert	Tawara-Schenkelblock	Hypertrophie der linken Kammer	Sinustachykardie	T labil
Caissonarbeiter	308	1	16	—	24	6	14	22	—	5	4	1	3	1	1	1	1	1	1
	%	0,3	5,2		7,8	2,0	4,4	7,2		1,6	1,3	0,3	1,0	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
Kontrolle	300	—	2	3	4	1	5	4	19	—	1	—	1	—	—	—	—	—	90
	%	—	0,7	1,0	2,3	0,3	1,7	1,3	6,3		0,3		0,3						
P %		> 10	< 0,1	< 5	< 0,1	< 5	< 5	< 0,1	< 0,1	> 1	> 10	> 10	> 20	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	>
Signifikant ?		nein	sehr stark	ja	sehr stark	ja	ja	sehr stark	sehr stark	stark	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein

Sinusarrhythmie; signifikant seltener (nämlich gar nicht) kamen flache oder negative P-Wellen und flaches $T_{2,3}$ vor (s. Tabelle 2).

Die übrigen EKG-Zeichen wiesen keine signifikante Differenz auf, was daran liegen mag, daß — zumindest bei einzelnen Abweichungen — die Zahl der Fälle zu gering ist.

Wir wollen nachfolgend jene EKG-Zeichen analysieren, bei denen sich den Kontrollfällen gegenüber eine signifikante Differenz ergeben hat.

Hohe $P_{2,3}$-Wellen

Die hohen $P_{2,3}$-Wellen zeigen mit steigendem Alter einen Anstieg (s. Tabelle 3). Die jüngste Altersgruppe hat diese Abweichung überhaupt nicht, bei den 30—39jährigen Caissonarbeitern ist aber die Abweichung 4,6mal, bei den 40—49jährigen 12mal, bei der ältesten Altersgruppe 5,6mal häufiger als bei den Kontrollgruppen. Hier scheint also die Caissonarbeit die durch das Alter verursachte Veränderung zu potenzieren. Der Zusammenhang mit der Dauer der Exposition in komprimierter Luft ist dabei eindeutig feststellbar: die Häufigkeit der hohen P-Wellen von 1%, die bei jenen beobachtet wurde, die nicht länger als ein Jahr tätig waren, steigt nach 3 Jahren über das 12fache (12,7%) (s. Tabelle 4). So ähnlich, wenn auch nicht so ausgeprägt, wirkt sich die Zahl der überstandenen Dekompressionserkrankungen aus (s. Tabelle 5).

Tabelle 3. *Häufigkeit der hohen $P_{2,3}$-Wellen*

	Altersgruppe											
	20—29 Jahre			30—39 Jahre			40—49 Jahre			50—59 Jahre		
	Zahl der Untersuchten	Zahl der pathologischen EKG	%	Zahl der Untersuchten	Zahl der pathologischen EKG	%	Zahl der Untersuchten	Zahl der pathologischen EKG	%	Zahl der Untersuchten	Zahl der pathologischen EKG	%
Caissonarbeiter	83	—	—	150	7	4,6	75	9	12,0	9	2	22,2
Kontrollgruppe	100	—	—	100	1	1,0	100	1	1,0	100	4	4,0

Tabelle 4. *Exposition*

	Expositionszeit			
	1—12 Monate	1—2 Jahre	2—3 Jahre	über 3 Jahre
Zahl der untersuchten Caissonarbeiter . .	100	106	92	55
Hohe $P_{2,3}$-Wellen	1,0%	4,7%	8,7%	12,7%
PQ verlängert	8,0%	5,6%	9,8%	11,0%
QS breiter	0	4,7%	2,2%	0
ST gesenkt	5,0%	4,7%	5,5%	4,0%
T_1 oder $T_{1,2}$ flach	12,0%	2,8%	7,6%	2,0%
Unregelmäßige Sinusarrhythmie	1,0%	3,7%	0	2,0%

Tabelle 5. *Zahl der überstandenen Dekompressionserkrankungen*

	Zahl der Erkrankungen			
	0	1—3	4—6	mehr als 6
Zahl der untersuchten Caissonarbeiter . .	61	138	66	50
Hohe $P_{2,3}$-Wellen	3,2%	6,5%	6,1%	10,0%
PQ verlängert	6,6%	5,8%	12,1%	6,0%
QS breiter	1,6%	2,9%	1,5%	2,0%
ST gesenkt	4,9%	6,5%	7,6%	0
T_1 oder $T_{1,2}$ flach	19,7%	5,1%	3,0%	2,0%
Unregelmäßige Sinusarrhythmie	0	2,9%	0	2,0%

Im Durchschnitt überstanden die Caissonarbeiter, bei denen die hohen $P_{2,3}$-Wellen festzustellen waren, 5,70 Dekompressionserkrankungen, während jene, deren EKG-Kurve keine Abweichung von der Norm aufwies, 4,40 Erkrankungen überstanden haben. Die seit der Exposition bis zur EKG-Aufnahme verstrichene Zeit wirkte sich in der Weise aus, daß $^1/_2$ Jahr hindurch die Häufigkeit der hohen $P_{2,3}$-Wellen zunahm und dann wieder sank, um nach 4 Jahren auf die Hälfte des Wertes zu sinken, die während der Exposition nachweisbar ist (s. Tabelle 6). Die seit der letzten Dekompressionserkrankung verstrichene

Tabelle 6. *Die seit der Exposition verstrichene Zeit*

	Die seit der Exposition verstrichene Zeit				
	0	1—10 Tage	11 Tage bis 6 Monate	6—48 Monate	über 4 Jahre
Zahl der untersuchten Personen	156	56	61	63	89
Hohe $P_{2,3}$-Wellen	6,4%	7,2%	15,4%	7,9%	3,3%
PQ verlängert	7,7%	7,0%	19,8%	22,2%	11,3%
QS breiter	3,8%	1,7%	1,6%	0	0
ST unterhalb der isoelektrischen Linie	3,2%	5,3%	8,2%	6,3%	3,3%
T_1 oder $T_{1,2}$ flach	10,2%	0	9,8%	12,7%	2,2%
Unregelmäßige Sinusarrhythmie	1,2%	0	1,6%	0	3,4%
Zahl der pathologischen Kurven	28,8%	16,1%	45,9%	25,3%	20,2%

Tabelle 7. *Die seit der Erkrankung verstrichene Zeit*

	Die seit der Erkrankung verstrichene Zeit			
	1—12 Tage	13 Tage bis 6 Monate	6—48 Monate	über 4 Jahre
Zahl der untersuchten Personen	49	42	35	81
Hohe $P_{2,3}$-Wellen	6,1%	19,2%	5,7%	2,4%
PQ verlängert	12,2%	12,0%	8,6%	8,7%
QS breiter	2,0%	2,4%	0	0
ST unterhalb der isoelektrischen Linie	4,0%	9,6%	8,6%	4,9%
T_1 oder $T_{1,2}$ flach	0	9,6%	14,3%	4,9%
Unregelmäßige Sinusarrhythmie	0	2,4%	0	3,7%
Zahl der pathologischen Kurven	20,4%	40,5%	37,1%	21,0%

Zeit zeigt insofern einen etwas abweichenden Einfluß, als die Kurve der Frequenz steiler ansteigt, höhere Prozentwerte erreicht, aber nach 4 Jahren auf tiefere Werte sinkt (s. Tabelle 7).

Verlängerte Überleitungszeit (PQ über 0,20 sec)

Die Verlängerung der Überleitungszeit kam in unserem Material bei 7,8% der Fälle (24 Personen) vor. Die Frequenz derselben EKG-Abweichung war bei den Kontrollfällen 2,3%. Sie zeigt mit dem Alter keinen Zusammenhang (s. Tabelle 8). Am häufigsten kam sie in der Altersgruppe von 30—39 Jahren vor; hier war ihre Häufigkeit fast das 3fache der Kontrollgruppe. Bei der ältesten Altersgruppe dagegen kam sie bei den Kontrollfällen in 2,0%, bei den Caissonarbeitern nicht vor. Sie erscheint mit längerer Expositionszeit häufiger, doch ist ihr Anstieg nicht so bedeutend wie bei dem P pulmonale (s. Tabelle 4). Ihr Zusammenhang mit der Zahl der überstandenen Dekompressionserkrankungen ist nicht eindeutig (s. Tabelle 5). Die größte Häufigkeit ist bei der Gruppe der Caissonarbeiter, die 4—6 Erkrankungen überstanden

Tabelle 8. *Häufigkeit der verlängerten Überleitungszeit*

	Altersgruppe											
	20—29 Jahre			30—39 Jahre			40—49 Jahre			50—59 Jahre		
	Zahl der Untersuchten	Zahl der pathologischen EKG	%	Zahl der Untersuchten	Zahl der pathologischen EKG	%	Zahl der Untersuchten	Zahl der pathologischen EKG	%	Zahl der Untersuchten	Zahl der pathologischen EKG	%
Caissonarbeiter	83	6	7,2	150	13	8,7	75	5	6,6	9	—	—
Kontrollgruppe	100	—	—	100	3	3,0	100	1	1,0	100	2	2,0

haben, bei jenen jedoch, die über 6 Erkrankungen erlitten haben, fiel die Frequenz zurück und war niedriger als bei der Gruppe ohne manifeste Erkrankung. Das mag vielleicht daran liegen, daß mit sechs oder mehr Erkrankungen nur jene die Caissonarbeit fortgesetzt haben, die Osteoarthralgien von nicht besonderer Schwere, d. h. Erkrankungen von mehr lokalem Charakter gehabt haben; Caissonarbeiter, die mehrere Erkrankungen größerer Schwere, die als Folgen allgemeiner Gasembolisation aufzufassen sind, erlitten, verließen ja zumeist — aus eigenem Entschluß oder auf ärztlichen Rat oder ärztliches Verbot — die Tätigkeit in komprimierter Luft.

Die Verlängerung der Überleitungszeit scheint ziemlich dauerhafte Folgen der Druckluftarbeit zu repräsentieren. Sie wird mit der *nach* der Exposition verstrichenen Zeit nicht seltener, zeigt in den ersten 4 Jahren sogar einen ständigen Anstieg und bleibt bei einem bedeutenden Teil der Fälle (in 11,3%) auch nach dem 4. Jahr bestehen (s. Tabelle 6). Ein Teil der Fälle scheint eine vorübergehende Veränderung, regenerationsfähige Schädigung des Reizleitungssystems darzustellen, da über 4 Jahre nach der Exposition noch mehr Fälle die Veränderung zeigen als über 4 Jahre nach überstandener Dekompressionserkrankung (11,3% zu 8,7%) (s. Tabelle 7). Die durchschnittliche Häufigkeit der Dekompressionserkrankungen betrug 4,12 (Normalkurven: 4,40).

Verbreiterte QRS-Gruppe (QRS über 0,10)

Die Zeitdauer der QRS-Gruppe zeigt mit dem Alter keinen Zusammenhang, weder einen Anstieg mit steigendem Alter, noch ein eindeutig verschiedenes Verhalten den Altersgruppen der Kontrollfälle gegenüber (s. Tabelle 9). Weder mit der Dauer der Exposition noch mit der Zahl der überstandenen Dekompressionserkrankungen ist ein Zusammenhang in der Frequenz festzustellen (s. Tabelle 4 und 5). Die Caissonarbeit steht aber in ätiologischem Zusammenhang mit der Veränderung, was daraus zu ersehen ist, daß die Häufigkeit der EKG-Abweichung mit

Tabelle 9. *Häufigkeit des breiteren QSR-Komplexes*

	Altersgruppe											
	20—29 Jahre			30—39 Jahre			40—49 Jahre			50—59 Jahre		
	Zahl der Untersuchten	Zahl der pathologischen EKG	%	Zahl der Untersuchten	Zahl der pathologischen EKG	%	Zahl der Untersuchten	Zahl der pathologischen EKG	%	Zahl der Untersuchten	Zahl der pathologischen EKG	%
Caissonarbeiter	83	1	1,2	150	3	2,0	75	2	2,7	9	—	
Kontrollgruppe	100	—	—	100	1	1,0	100	—	—	100	1	1,0

der Zeit nach der Exposition konsequent abnimmt und mit dem ersten Halbjahr ganz verschwindet (s. Tabelle 6). So ähnlich scheint die Wirkung der überstandenen Dekompressionserkrankungen zu sein, die jedoch keinen entscheidenden Einfluß auf dieses EKG-Zeichen ausüben: mit steigender Zahl der Erkrankungen wird die Häufigkeit nicht größer, und es kommt bei jenen, die keine manifeste Erkrankung erlitten haben, mit derselben Frequenz vor. Die (korrigierte) Erkrankungszahl war hier 1,86 (Normalkurven 4,40).

Abweichen des Zwischenstückes (ST Strecke unterhalb der isoelektrischen Linie)

Dieses EKG-Zeichen scheint mit steigendem Alter häufiger zu werden und erreicht seine höchste Frequenz bei der Gruppe über 50 Jahren (s. Tabelle 10). Der Anstieg geht — auf einem höheren Niveau — den

Tabelle 10. *Häufigkeit der Deviation des Zwischenstücks ST*

	Altersgruppe											
	20—29 Jahre			30—39 Jahre			40—49 Jahre			50—59 Jahre		
	Zahl der Untersuchten	Zahl der pathologischen EKG	%	Zahl der Untersuchten	Zahl der pathologischen EKG	%	Zahl der Untersuchten	Zahl der pathologischen EKG	%	Zahl der Untersuchten	Zahl der pathologischen EKG	%
Caissonarbeiter	83	4	4,8	150	5	3,3	75	5	6,7	9	1	11,1
Kontrollgruppe	100	—	—	100	1	1,0	100	4	4,0	100	4	4,0

Kontrollgruppen parallel. Ihr Vorkommen zeigt mit der längeren Exposition keinen, um so mehr mit der Zahl der überstandenen Dekompressionserkrankungen einen Zusammenhang (s. Tabelle 4 und 5). Hier

ist aber auffallend, daß in der Gruppe mit mehr als sechs Erkrankungen diese Veränderung vollkommen vermißt wird. Als Erklärung verweisen wir auf die Bemerkung bei der verlängerten Überleitungszeit. Ein Teil der Veränderungen mit diesem EKG-Zeichen scheint progressiv, ein anderer reversibel zu sein: das Maximum der Häufigkeit wird im ersten Halbjahr erreicht, sie geht dann nach 4 Jahren annähernd auf den Ausgangswert zurück (s. Tabelle 6 und 7). Die durchschnittliche Erkrankungszahl war 2,71 (Normalkurven 4,40).

Flache T_1 oder $T_{1,2}$-Welle

Die EKG-Abweichung zeigt in unserem Krankengut mit dem Alter keinen Zusammenhang, obwohl bei der Kontrollgruppe ein deutlicher Anstieg zu vermerken ist (s. Tabelle 11). Die EKG-Abweichung zeigt

Tabelle 11. *Häufigkeit der flachen T_1- oder $T_{1,2}$-Welle*

	Altersgruppe											
	20—29 Jahre			30—39 Jahre			40—49 Jahre			50—59 Jahre		
	Zahl der Untersuchten	Zahl der pathologischen EKG	%	Zahl der Untersuchten	Zahl der pathologischen EKG	%	Zahl der Untersuchten	Zahl der pathologischen EKG	%	Zahl der Untersuchten	Zahl der pathologischen EKG	%
Caissonarbeiter	83	10	12,0	150	5	3,3	75	7	9,3	9	—	
Kontrollgruppe	100	—	—	100	2	2,0	100	2	2,0	100	5	5,0

sowohl mit der Zeit der Exposition wie auch mit der Zahl der überstandenen Dekompressionserkrankungen einen merkwürdigen Zusammenhang: ihre Häufigkeit nimmt mit der Zunahme jener, als auch dieser eindeutig ab (s. Tabelle 4 und 5). Die Durchschnittszahl der Dekompressionserkrankungen betrug 1,77 (Normalkurven 4,40). Während der Exposition ist das EKG-Zeichen in 10,2% der Fälle zu sehen. In der Gruppe „1—10 Tage nach der Exposition" kam es überhaupt nicht vor (s. Tabelle 6). Die überwiegende Mehrzahl jener, die 1—10 Tage nach der Exposition untersucht worden sind, kamen einer Dekompressionserkrankung wegen zur Untersuchung, somit kann die zweite Säule der Tabelle 6 mit der ersten Säule der Tabelle 7 fast als identisch betrachtet werden.

Unregelmäßige Sinusarrhythmie

Die größte Häufigkeit dieser EKG-Abweichung kam in der Altersgruppe über 50 Jahren vor, ist jedoch der kleinen Zahl wegen statistisch nicht zu werten (s. Tabelle 12). Ein Zusammenhang ist weder mit der

Tabelle 12. *Häufigkeit der unregelmäßigen Sinusarrhythmie*

	Altersgruppe											
	20—29 Jahre			30—39 Jahre			40—49 Jahre			50—59 Jahre		
	Zahl der Untersuchten	Zahl der pathologischen EKG	%	Zahl der Untersuchten	Zahl der pathologischen EKG	%	Zahl der Untersuchten	Zahl der pathologischen EKG	%	Zahl der Untersuchten	Zahl der pathologischen EKG	%
Caissonarbeiter	83	1	1,2	150	3	2,0	75	1	1,3	9	1	11,0
Kontrollgruppe	100	—	—	100	—	—	150	—	—	100	—	—

Expositionsdauer, noch mit der Zahl der Dekompressionserkrankungen nachzuweisen, was — wie bei der verbreiterten QRS-Gruppe — an der geringen Zahl der Fälle liegen mag (s. Tabelle 4 und 5). Die durchschnittliche Erkrankungszahl war bei diesen Fällen 3,83 (die der Normalkurven 4,40).

Die statistische Analyse der EKG-Veränderungen der Caissonarbeiter ist mit besonderen Schwierigkeiten verbunden. Selbstverständlich sind Caissonarbeiter nicht von jenen Schädlichkeiten verschont, die einen jeden treffen können und die mit der Tätigkeit in Druckluft und deren Konsequenzen überhaupt nichts zu tun haben. Ist die Zahl der untersuchten Fälle nicht sehr groß, so werden diese nicht für die Caissonarbeit charakteristischen Veränderungen das Charakteristische verwischen und somit eine Analyse unmöglich machen.

Darum haben wir zuerst untersucht, welche jene EKG-Zeichen sind, die einer nicht im Caisson arbeitenden Kontrolle gegenüber einen signifikanten Unterschied zeigen. Das ist tatsächlich für einen Teil der EKG-Veränderungen gelungen. Um den Einfluß der für die Caissonarbeit nichtcharakteristischen Veränderungen auszuschalten, haben wir des weiteren die Analyse dieser für die Caissonarbeit charakteristisch erscheinenden EKG-Zeichen vorgenommen. Es stellte sich heraus, daß tatsächlich durch diesen Griff im Durcheinander der Zahlen eine für biologisches Geschehen zufriedenstellende Ordnung geschaffen werden konnte. Wir bearbeiten hier somit nur jene EKG-Abweichungen, die im Laufe der einleitenden Analyse den Kontrollen gegenüber eine signifikante Differenz aufgewiesen haben und in einer ausreichend großen Zahl vorgekommen sind, um sie in ihren Zusammenhängen zu analysieren, und zwar die hohen $P_{2,3}$-Wellen, die verlängerte Überleitungszeit, das unterhalb der isoelektrischen Linie verlaufende Zwischenstück, die flachen T_1- oder $T_{1,2}$-Wellen und die Gesamtheit der sich aus diesen Veränderungen ergebenden abweichenden EKG-Kurven. Wir wollen dann unsere Schlüsse aus der Untersuchung des Verhaltens dieser

Veränderung in bezug auf Exposition, Erkrankungen und die zeitlichen Verhältnisse ziehen. Die mathematische Analyse unseres Materials ergab eindeutig, daß die Tätigkeit in Druckluft mit einer häufigeren Veränderung des EKG einhergeht als eine Arbeit von ähnlicher energetischer Belastung, aber ohne komprimierte Luft. Unter unseren Kontrollfällen war die Zahl der pathologischen EKG-Kurven zwischen 20 und 49 Jahren zwischen 11 und 15%.

Verschiedene Autoren fanden bei Caissonarbeitern und Tauchern wesentlich höhere Werte: SEUSING sah unter 65 Tauchern in 15 Fällen (= 23%) eine Senkung von $ST_{2,3}$, z. T. mit anderen Veränderungen vergesellschaftet, CACCURI u. Mitarb. erhielten bei 90 Caissonkranken 20 pathologische EKG-Kurven (= 22,2%). Daß die Caissonarbeit — vorerst als Ganzes, ohne eine Analyse der einzelnen Faktoren — eine ätiologische Rolle spielt, kann somit als bewiesen gelten. Erstens werden die Caissonarbeiter — eben der Gefährlichkeit und der höheren physischen Ansprüche der Caissonarbeit wegen — einer viel strengeren Eignungsprüfung unterzogen als sonstige körperliche Arbeiter, darum ist die Differenz der Kontrolle besonders bedeutungsvoll. Andererseits zeigt die Häufigkeit der eine signifikante Differenz aufweisenden pathologischen Kurven in unserem Material einen regelmäßigen Verlauf in der Zeit, die zugleich die Dynamik der zugrunde liegenden pathologischen Veränderungen spiegelt. Es scheinen Veränderungen vorzukommen, die als eine akute und passagere Folge der Tätigkeit im Caisson auftreten, die sich aber bald, in 1—2 Tagen, wieder geben; die Zahl der Veränderungen, die bei den in Exposition stehenden Caissonarbeitern festzustellen ist (28,8%, s. Tabelle 6), sinkt in den folgenden 10 Tagen auf 16,1%. Die dauerhaften Schädigungen erreichen ihr Maximum in den ersten 6 Monaten und sinken dann wieder kontinuierlich. Daraus folgt, daß einerseits ein Teil dieser Veränderungen reversibel ist, andererseits beweist es die ätiologische Rolle der Druckluftarbeit, da mit der zeitlichen Entfernung davon auch die Zahl der Veränderungen abnimmt. Die Dynamik der einzelnen Veränderungen des EKG ist dabei verschieden. Der verbreiterte QRS-Komplex z. B. ist ganz passagerer Natur, nimmt von Anfang an kontinuierlich ab und verschwindet nach dem ersten Halbjahr ganz. Die verlängerte Überleitungszeit, die Flachheit der T_1- oder der $T_{1,2}$-Wellen erreichen ihre größte Frequenz erst nach dem ersten Halbjahr, scheinen also eine langsam entstehende Schädlichkeit auszudrücken, die erst nach 4 Jahren sich wieder verringert. Die Häufigkeit der hohen $P_{2,3}$-Zacken zeigt denselben zeitlichen Verlauf wie die Frequenz der pathologischen Kurven überhaupt. Das P pulmonale scheint auch in dieser Beziehung die typischte EKG-Veränderung der Caissonarbeiter darzustellen.

Wird das Zeitintervall nicht von der Exposition sondern von der letzten überstandenen Dekompressionserkrankung berechnet, so ist der

Verlauf der Häufigkeitskurve ähnlich, mit dem Unterschied, daß im Intervall von 6—48 Monaten die Zahl der pathologischen Kurven höher ist. Diese Feststellung ist in dem Sinne zu werten, daß die manifeste Erkrankung eine Schädigung setzt, nach der die Regeneration schwieriger ist und länger dauert.

Die statistische Bearbeitung der EKG-Kurven ergab, daß die einzelnen pathologischen EKG-Zeichen sich verschieden verhalten, nicht von derselben klinisch-prognostischen Bedeutung sind und ihre Entstehung wahrscheinlich nicht demselben Mechanismus verdanken.

Die Verbreitung des QRS-Komplexes und die unregelmäßige Sinusarrhythmie kamen zu selten vor, um ihre Entstehungsweise und Ablauf näher analysieren zu können.

Überblicken wir die verschiedenen Wege, mit denen wir bei der Entstehung der Herzveränderungen, welche sich im EKG manifestieren, rechnen können, so haben wir folgende Möglichkeiten ins Auge zu fassen:

1. Vasculäre Aeroembolisation. Bei der Drucksenkung nach beendeter Arbeit im Caisson kann — in den meisten Fällen infolge einer übereilten Ausschleusung, aber auch infolge anderer Ursachen — beim Abtransport der frei werdenden Gase eine Störung entstehen. Die hauptsächlich aus Stickstoff bestehenden Gasmengen werden dann im Gewebe, aber auch in den Gefäßen Bläschenform annehmen. Die Gasbläschen entstehen hauptsächlich in den venösen Capillaren und in den Venen, geraten aus diesen über immer größere Querschnitte in das rechte Herz, von hier in den Lungenkreislauf, hindern dort die Blutströmung, engen die pulmonale Strombahn ein und belasten damit die rechte Kammer. Nach Jakobson gelangen aber nicht nur unter den Umständen einer Dekompressionskrankheit Bläschen in die Lunge, sondern auch bei dem physiologischen Prozeß der Ausscheidung des frei werdenden Stickstoffs soll nur ein Teil des Gases in physikalischer Lösung zu den Alveolen gelangen, ein anderer Teil jedoch soll auch normalerweise in Bläschenform in die Lungen geraten. Zu Manifestationen einer Dekompressionskrankheit soll es danach nicht durch die bloße Entstehung von Gasbläschen kommen, sondern erst dann, wenn diese in einer größeren Zahl erscheinen und eine pathologische Größe erreichen. Danach wäre die rechte Kammer auch ohne eine manifeste Dekompressionskrankheit bei einer jeden normalen Ausschleusung einer vorübergehenden Überlastung ausgesetzt. Zeichen der Überlastung der rechten Kammer (P pulmonale) unterstützen diese Vorstellung; sie kommen auch bei Caissonarbeitern, die nie eine manifeste Dekompressionserkrankung erlitten haben, $4^1/_2$mal häufiger vor als bei den Kontrollen. Zannini fand bei seinen Caissonarbeitern ebenfalls eine Tendenz zum P pulmonale mit einer Tendenz der elektrischen Achse zu einer Rechtsdeviation.

Es besteht aber auch die Möglichkeit, wie unsere Tierversuche und die Experimente von SZTRELCOV es bestätigen, daß — wie in alle beliebige Gefäßgebiete — auch in die Coronargefäße Gasbläschen gelangen und hier die Blutversorgung des Herzmuskels beeinträchtigen können mit allen pathologischen und denen entsprechenden EKG-Folgen. Es ist wahrscheinlich, daß die sich irreversibel erweisenden Abweichungen auf diesem Wege zustande kommen. SEUSING sowie BOBER und WEBER haben an der Hand der Dekompressionserkrankung für Myokardinfarkt charakteristische EKG-Befunde erhoben. TERRANOVA fand nach der Dekompression in einem Falle in V_3 negative, in V_4 diphasische T-Wellen, die aber nach 3 min wieder verschwanden. Er erklärt seine Beobachtung mit einer circumscripten Läsion eines Coronargebietes, die als Folge einer Ischämie durch Gasembolie entstanden ist.

2. Einflüsse seitens des Nervensystems. Bei den Erkrankungen des Zentralnervensystems — und vielleicht auch bei latent bleibenden Schädigungen desselben — infolge eines Dekompressionstrauma können mit der Vermittlung der efferenten Herznerven Abweichungen im EKG entstehen. Ein Teil der Fälle mit verlängerter Überleitungszeit, die hohen T-Wellen, die Arrhythmien können so entstehen. Diese Abweichungen können dann mit der Heilung oder Kompensation der Erkrankung des Zentralnervensystems wieder verschwinden.

3. Wird der gleichmäßig auf die gesamte Körperoberfläche lastende Luftdruck erhöht, so pflanzt sich der erhöhte Druck im ganzen Körper gleichmäßig fort (abgesehen von den Nasennebenhöhlen und dem Mittelohr, falls ihr Zuführungsgang verschlossen ist, d. h. die Vorbedingung eines Barotrauma besteht); auch die von Knochen umschlossene Schädelhöhle und der Rückenmarkskanal bilden keine Ausnahmen, da mit der Vermittlung des Kreislaufes die Druckänderung sich auch hier unverzüglich auswirkt. Die im Körper bestehenden Druckunterschiede (wie Blutdruck usw.) bleiben unverändert. Trotzdem können sich zufolge der Druckänderungen Veränderungen einstellen, die auf das Herz eine Wirkung haben. Durch den erhöhten Luftdruck werden die im Magen und im Darm abgeschlossenen Gase komprimiert, ihr Volumen ändert sich dem Gesetz von BOYLE-MARIOTTE entsprechend umgekehrt proportional mit der Druckänderung; bei der Abnahme des Druckes dehnen sich die Darmgase wieder aus. Damit ist aber die Voraussetzung gegeben, daß während der Einschleusung ein Zwerchfelltiefstand, während der Ausschleusung ein Zwerchfellhochstand, damit eine Lageveränderung des Herzens mit den entsprechenden EKG-Zeichen entsteht. Ein Tiefertreten des Zwerchfells unter Druck wurde von VIVENOT, PANUM, P. BERT angenommen, von DU BOIS REYMOND und von MARQUORT und RIETZ nachgewiesen.

4. Hypertrophie der linken Kammer. Auch bei der Caissonarbeit kommt es infolge der Belastung der linken Kammer zu einer Hypertrophie mit Erscheinen der entsprechenden EKG-Zeichen (flache T_{1-2}-Wellen). Diese können dann von den Zeichen der Rechtshypertrophie verdrängt werden.

Die Dynamik der Herzveränderungen, die die Grundlage der EKG-Abweichungen bilden, entsteht aus dem Zusammenspiel dieser verschiedenen Faktoren. Die Zahl der pathologischen Kurven nimmt in den ersten 10 Tagen nach der Exposition ab: es verschwinden die Zeichen der passageren Veränderungen. Im ersten Halbjahr erreicht die Häufigkeitskurve der EKG-Abweichungen ihren Höhepunkt. Hier kommen die progressiven Veränderungen zur Geltung, die dann im Laufe von 4 Jahren zum großen Teil wieder kompensiert werden. Die Häufigkeit kehrt zu den Ausgangswerten während der Exposition oder darunter zurück, erreicht aber nicht die der Kontrollgruppe.

Betrachten wir die einzelnen EKG-Zeichen, die bei Caissonarbeitern signifikanterweise häufiger vorkommen als bei den Kontrollen, so ist aus ihrer Natur und aus dem zeitlichen Verhalten ihrer Häufigkeit, ihres Erscheinens und Verschwindens mit ziemlicher Wahrscheinlichkeit auf ihre Entstehung zu schließen.

Das *P pulmonale* scheint das typische Beispiel der Überlastung des rechten Herzens zu sein. Diese kommt auch ohne manifeste Zeichen einer Dekompressionskrankheit zustande, so sind die hohen $P_{2,3}$-Zacken in ziemlicher Zahl auch bei jenen zu sehen, die keine einzige manifeste Dekompressionskrankheit überstanden haben. Je häufiger aber die Ausschleusung vorgenommen wurde, d. h. mit zunehmender Zeit der Exposition, wächst die Häufigkeit der hohen $P_{2,3}$-Zacken ständig und konsequent. Haben die Gasbläschen eine Größe erreicht, die schon eine manifeste Erkrankung erzeugt, so ist das Hindernis im kleinen Kreislauf ausgeprägter, die Überlastung des rechten Herzens größer, darum nimmt mit steigender Zahl der Dekompressionserkrankungen auch die Zahl der hohen $P_{2,3}$-Zacken zu. Die so verursachte Veränderung scheint eine Zeitlang noch fortzuschreiten, ihre Häufigkeit nimmt im Laufe des ersten Halbjahres noch zu, um dann bedeutend abzunehmen. Aber nach 4 Jahren ist sie noch immer 3—5mal höher als bei den Kontrollfällen. Die Veränderung ist in einem Teil der Fälle vorübergehend; die kürzeste Zeit, die zur Normalisierung des P pulmonale notwendig war, betrug 12 Tage, in anderen Fällen aber war eine viel längere Zeit — in einem Fall über 5 Jahre — dazu nötig. Während der Beobachtungszeit kam es in $^1/_4$ der Fälle zur Normalisierung des P pulmonale.

Die *verlängerte Überleitungszeit* (PQ über 0,20 sec) könnte die Konsequenz sowohl einer organischen Schädigung (infolge Embolisation von Coronarzweigen) als auch einer nervösen (Vagus ?-)Wirkung sein. Mit

der Exposition wächst die Häufigkeit dieses EKG-Zeichens, auch mit der Zahl der Dekompressionserkrankungen nimmt sie zu; bei der Gruppe der Erkrankungen über sechs ist aber ein Rückfall in der Häufigkeit, den wir auf die überwiegende Rolle der Osteoarthralgien bei dieser so oft erkrankten Gruppe zurückführen, wobei weder die angenommene ursächliche Embolisation noch der nervöse Einfluß zur Geltung kommen. Im ersten Halbjahr nach der Dekompressionserkrankung bleibt die Häufigkeit der verlängerten Überleitungszeit unverändert, dann ist ein Rückgang zu registrieren, der aber nach 4 Jahren und auch später noch unverändert bleibt. Dieses Verhalten der Frequenz scheint dafür zu sprechen, daß hier zwei Gruppen der Fälle mit verschiedener Genese in Betracht kommen. Der eine Typ der verlängerten Überleitungszeit ist reversibel, nervösen Ursprungs und ist aller Wahrscheinlichkeit nach eine Folge der vagotonischen Wirkung der bedeutenden physischen Belastung der im Caisson verrichteten schweren Erdarbeit.

Wir haben das EKG von 174 Sportlern erster Linie, der Altersklasse 20—29 zugehörig, untersucht. Bei den vollkommen gesunden aktiven Sportlern fanden wir in 9,2% eine Verlängerung der PQ-Distanz.

Daß die verlängerte Überleitungszeit bei den Caissonarbeitern in den jüngeren Altersgruppen ähnlichen Ursprungs ist, wird auch durch die Beobachtung unterstützt, daß bei diesen die Häufigkeit der überstandenen Dekompressionserkrankungen nicht größer war als bei jenen, deren EKG keine Abweichungen von der Norm erkennen ließ.

Ein anderer Typ der Verlängerung der PQ-Distanz beruht wahrscheinlich auf einer organischen Schädigung infolge einer Störung der Blutversorgung. Die Verlängerung der Überleitungszeit bleibt bei dieser Gruppe nach der Exposition gegenüber Caissonarbeit dauerhaft bestehen.

Die *Senkung der ST-Strecke* ist bei Caissonarbeitern keine häufige Abweichung. Sie kam unter 308 Fällen bei 15 (4,4%) zur Beobachtung. Die Mehrzahl dieser Fälle — 9 Personen — war der Altersklasse 20—39 Jahren zugehörig, somit war es kaum wahrscheinlich, daß die Veränderung durch eine Verkalkung der Coronargefäße verursacht sei. Wir konnten feststellen, daß diese Veränderungen mit der Expositionszeit nicht ansteigt, woraus zu schließen ist, daß sie nicht von der Tätigkeit im Caisson abhängig ist. Sie zeigte aber einen eindeutigen Zusammenhang mit der Zahl der Dekompressionserkrankungen. Bei denjenigen nämlich, die keine einzige Dekompressionserkrankung erlitten haben, war die Häufigkeit dieser Abweichung 4,9%, bei denjenigen dagegen, die 3—6 Erkrankungen erlitten hatten, stieg die Häufigkeit der Abweichung auf 7,6%. Nach Auflassen der Arbeit in Druckluft steigt die Frequenz des EKG-Zeichens im ersten Halbjahr noch stark, von 3,2% auf 8,2%. Die Dauerhaftigkeit der Abweichung ist auch daraus ersichtlich,

daß ihre Häufigkeit nicht allein im Laufe des ersten Halbjahres nach überstandener Erkrankung auf über das Doppelte anwächst (von 4,0 auf 9,6%), sondern sie ist auch 4 Jahre nach der Erkrankung noch größer als in den ersten 12 Tagen der Krankheit. Daraus ist zu schließen, daß die Senkung der ST-Strecke in den meisten Fällen nicht als Zeichen einer vorübergehenden Herzmuskel-Hypoxie, sondern als Ausdruck einer dauerhaften Herzmuskelfibrose im EKG zu werten ist.

Flache T_1- oder T_{1-2}-*Welle* kam in 22 Fällen zur Beobachtung. Nahezu die Hälfte dieser (10 Fälle) fiel auf die Altersklasse von 20—29 Jahren, und kein einziger Fall kam über 50 Jahren vor. Die flache T_1- oder T_{1-2}-Welle zeigt also mit dem Lebensalter — im Gegensatz zur Kontrollgruppe, wo die Abweichung mit dem Alter parallel häufiger wird — keinen Zusammenhang. Sie kam im ersten Jahre der Exposition am häufigsten vor (12,0%) und wurde später seltener. Mit der Zahl der überstandenen Dekompressionserkrankungen hängt sie entschieden nicht zusammen, da sie bei denjenigen, die keine einzige Dekompressionserkrankung überstanden haben, nahezu 10mal häufiger ist (19,7%) als bei jenen, die über sechs Erkrankungen erlitten haben (2,0%).

Die Störung der Repolarisation in der ersten und in der zweiten Ableitung weist auf eine Veränderung in der *linken Kammer* hin. Wie ist aber die Entstehung zu deuten? In unserem Krankengut war die Zusammensetzung der Besatzung insofern eine eigentümliche, als die hohen Verdienstmöglichkeiten der Caissonarbeit viele aus den verschiedensten Berufen herangelockt haben, die früher eine so schwere physische Tätigkeit wie die Erdarbeit nicht gewohnt waren. So kam es dann bei diesen zu einer Überlastung der linken Kammer, zur Hypertrophie derselben, die sich in der Abflachung der T_{1-2}-Welle äußerte. Ist es dann im Laufe der Caissonarbeit — mit oder ohne manifeste Dekompressionserkrankungen — zu einer Überlastung des kleinen Kreislaufs gekommen, so werden die Erscheinungen der Hypertrophie der *linken* Kammer durch die Zeichen der Hypertrophie des *rechten Herzens* verdrängt.

Für diese Deutung scheinen zu sprechen:

1. Mit der größten Frequenz sind die flachen T_{1-2}-Wellen eben in der jüngsten Altersgruppe zwischen 20 und 29 Jahren zu sehen.

2. Am häufigsten kommen sie in den ersten 12 Monaten der Exposition vor und werden dann — vermutlich infolge der eintretenden Gewöhnung — immer seltener (Tabelle 4).

3. Die Häufigkeit der flachen T-Wellen steht in umgekehrter Proportion zur Zahl der überstandenen Dekompressionserkrankungen: je häufiger jene waren, um so seltener werden diese beobachtet.

4. In den ersten 12 Tagen nach der Dekompressionserkrankung kommen flache T_{1-2}-Wellen überhaupt nicht vor, dann werden sie über die ersten 4 Jahre immer häufiger, um erst danach wieder abzunehmen.

5. Zu der Zeit, wenn die flachen T-Wellen am häufigsten sind (zwischen dem 6. und 48. Monat), hat die Frequenz des P pulmonale als Ausdruck der Überlastung des rechten Herzens ihren Höhepunkt schon längst überschritten.

In einem Teil der Fälle mit flachen T_{1-2}-Wellen ist somit diese EKG-Abweichung als ein Zeichen einer Überlastung des linken Herzens zu betrachten. Diese Veränderung scheint passagerer Natur zu sein: 4 Jahre nach der Exposition geht ihre Zahl auf fast $^1/_5$ (von 10,2% auf 2,2%) zurück. Ein anderer Teil scheint jedoch Folge einer Läsion des Myokards dauerhafter Natur zu sein, die vermutlich durch eine vasculäre Schädigung als Dekompressionstrauma entstanden ist.

1. Dafür spricht, daß T_{1-2}-Abflachung bei Caissonarbeitern signifikanterweise häufiger vorkommt als bei den Kontrollen (s. Tabelle 2).

2. Betrachtet man die nach 4 Jahren und darüber angefertigten EKG-Aufnahmen, so kommen flache T_{1-2}-Wellen über doppelt so häufig nach überstandener Dekompressionskrankheit vor (Tabelle 6 und 7).

Um die Dynamik der Entstehung der Herzmuskelveränderungen zu illustrieren, teilen wir kurz drei unserer Krankengeschichten mit. Diese bieten einen Einblick in die Entstehungsweise der bei Caissonarbeitern gefundenen EKG-Veränderungen und ihren Zusammenhang mit dem akuten Dekompressionstrauma.

1. M. G. begann mit 35 Jahren 1951 seine Arbeit im Caisson. Vier Jahre hindurch hatte er keine Erkrankung, noch Beschwerden. Am 14. 7. 55 arbeitete er von 7^{30}—10^{45} unter 1,4 atü. Während der regelmäßigen Ausschleusung trat ein Zucken im rechten Arm auf, dann wurde im rechten Arm und rechten Bein ein stumpfes Gefühl bemerkbar. Obwohl der Druck wieder gesteigert wurde, wurde ihm übel. Er erblaßte, es wurde ihm schwindelig, und er war außerstande, zu sprechen. Auch hatte er eine Marmorhaut. Nach einigen Minuten verlor er das Bewußtsein. Um 11^{10} wurde er in der Sanitätsschleuse einer Rekompression unterzogen. Hier kehrte das Bewußtsein bei 2,2 atü zurück und seine Beschwerden verschwanden. Bei der Ausschleusung um 18 Uhr hatte er außer nicht sehr heftigen Kopfschmerzen keine Beschwerden. Am nächsten Tage konnte eine genaue internistische und neurologische Untersuchung keine pathologischen Befunde erheben. Am 29. 8. setzte er die Caissonarbeit fort. Am 3. 11. 55 mußte er aber wegen rechtsseitigen Hörverlustes und vestibulärer Symptome hospitalisiert werden. Die im Krankenhaus angefertigte EKG-Aufnahme zeigte keine pathologischen Abweichungen: Sinusrhythmus, Mitteltyp mit einer Überleitungszeit von 0,19 sec. Die Repolarisation war regelmäßig. Nach seiner Entlassung aus dem Krankenhaus wurde er wiederholt untersucht. Im Dezember klagte er über Kopfschmerzen und wegen periodisch auftretenden Schwindels. Am 26. 12. 55 war eine Dysdiadochokinese am linken Arm festzustellen, sonstige neurologische Abweichungen waren aber nicht nachweisbar. Am 2. 1. 56 kam er wegen eigentümlicher Herzbeschwerden in die Ordination; sein Herz „klopfte schwer". Während der Fahrt in der Straßenbahn empfand er Schwindel. Das EKG zeigte Vorhofflimmern. Bei der neurologischen Untersuchung wurde neben der Dysdiadochokinese die Abnahme der Muskelkraft am linken Arm festgestellt. Bei der otoneurologischen Untersuchung konnte der komplette Ausfall der vestibulären Funktion nachgewiesen werden.

Der Patient blieb lange (bis 5. 9. 56) unter ständiger Kontrolle und Behandlung im Krankenstand. Das EKG zeigte auch am 27. 1. 57 Vorhofflimmern. Zu dieser Zeit war der Patient nicht mehr in Druckluft tätig. Bei der Kontrolluntersuchung am 14. 2. 58 klagte er über stumpfes Gefühl in den Beinen, nervöse Unruhe und Schlafstörungen. Bei der neurologischen Untersuchung waren am linken Arm eine Dysdiadochokinese, eine Hyporeflexie der linken Patella und eine rechtsseitige Areflexie der Achillessehne festzustellen. Am Herzen kehrte der Sinusrhythmus wieder zurück (Abb. 1). Vom 10. 8. bis 4. 9. 59 war er wegen „petit mal"-artiger Anfälle wieder in Krankenhauspflege. Solche Anfälle stellten sich in diesem Jahre etwa 4—5mal ein und dauerten nach der Angabe der Angehörigen 1—2 min, der Patient selber war amnestisch.

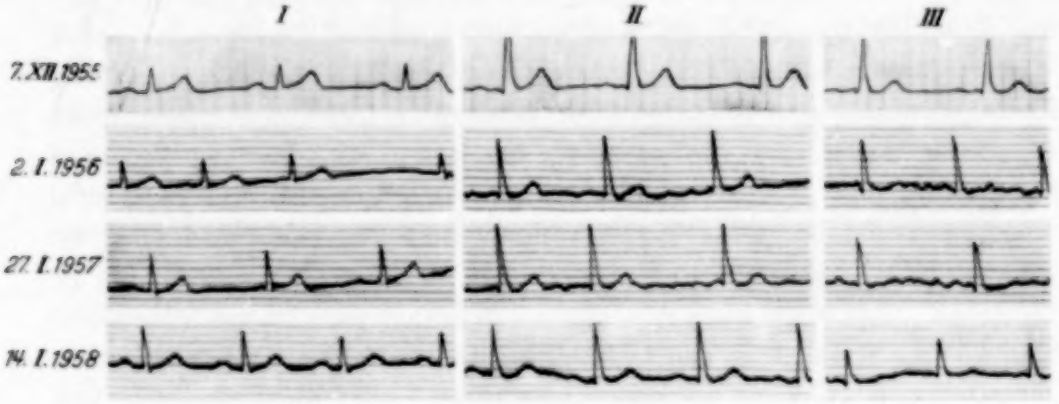


Abb. 1. Beschreibung s. Text

M. G. war 4 Jahre lang ohne Beschwerden im Caisson als Elektriker tätig. Am 14. 7. 55 traten während der vorschriftsmäßigen Ausschleusung an beiden Extremitäten rechts Sensibilitätsstörungen auf, und er wurde bewußtlos. Bei der Rekompression wurde er beschwerde- und symptomfrei. Nachdem er seine Arbeit im Caisson 6 Wochen fortgesetzt hatte, mußte er wegen Kopfschmerzen, Schwindelgefühl und cerebellarer Symptome hospitalisiert werden. $4^1/_2$ Monate nach dem Dekompressionstrauma, das vermutlich infolge eines aerothrombotischen Prozesses langsam entstehende Veränderungen verursachte, ist bei dem 40jährigen Manne ein Vorhofflimmern entstanden, das — obwohl die Tätigkeit unter Druckluft unterbrochen wurde — 2 Jahre anhielt. Es ist offensichtlich, daß die generalisierte Aeroembolisation (Cutis marmorata!) und die konsekutive Aerothrombose nicht allein das Zentralnervensystem sondern auch das Herz betrafen, und sie manifestierten sich hier in der Form des Vorhofflimmerns. Gegen ein paroxysmales Vorhofflimmern spricht die lange Dauer der Rhythmusstörung, die 2 Jahre anhielt. Gegen eine Coronarsklerose als ätiologischen Faktor spricht das relativ junge Alter, die sonst normale Repolarisation und die spontane Wiederkehr des Sinusrhythmus.

2. M. K. begann seine Arbeit im Caisson mit 29 Jahren. Außer einer Pleuritis mit 8 Jahren und einer Nasennebenhöhlenerkrankung mit 21 Jahren ist er nie

krank gewesen. Nach einer 2jährigen Tätigkeit im Caisson, am 25. 3. 53, erklärte er sich bei der periodischen ärztlichen Kontrolle für beschwerdefrei, er fühlte sich vollkommen gesund. Am Herzen und an der Lunge konnte kein krankhafter Befund erhoben werden, allein war in den extremen Seitenstellungen ein horizontaler Nystagmus von kleiner Amplitude festzustellen, ohne sonstige neurologische Abweichungen. Das EKG zeigte Sinusrhythmus, Rechtstyp und sehr hohe $P_{2,3}$ Wellen (P pulmonale) mit einer Überleitungszeit von 0,18 sec (s. Abb. 2).

Am 25. 7. 53 erlitt er während einer vorschriftsmäßigen Ausschleusung von 1,8 atü eine Dekompressionserkrankung mit cerebellaren Symptomen. Bis 27. 8. war er im Krankenstande und setzte dann die Caissonarbeit mit minimalen Residualsymptomen (Rombergsches Zeichen) fort. Am 5. 2. 54 wurde er von einem Überdruck von 1,8 atü in 40 min ausgeschleust. 3 Std später hatte er Obskurationen und erbrach. Nach 30 min war er in die Sanitätsschleuse eingeliefert. Bei einem Überdruck von 3,5 atü hörten seine Beschwerden auf. Er wurde nach 8 Std

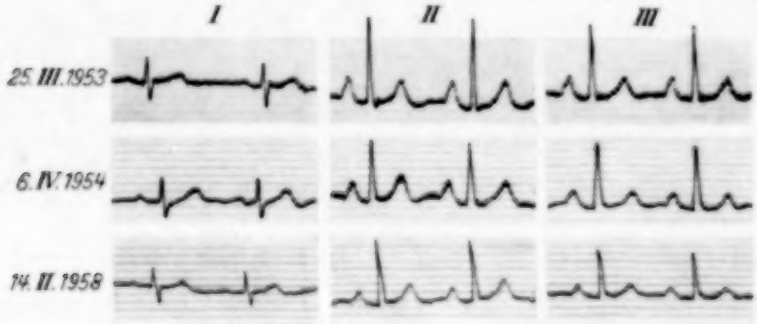


Abb. 2

wieder ausgeschleust. Am nächsten Tage klagte er über Kreuzschmerzen, Hinterhauptschmerzen und Ohrensausen. Bei der Untersuchung waren eine milde Facialisparese zentralen Typs links, eine leichte Deviation nach links beim Blindgang und ein Nystagmus in beiden Richtungen mit rotatorischen Komponenten festzustellen. Das EKG zeigte ein unverändertes hochgradiges P pulmonale. Die weitere Caissonarbeit wurde untersagt.

Vier Jahre später wurde der Patient zur Kontrolle bestellt. Am 14. 2. 58 sind noch ganz milde Restsymptome der Erkrankung des Zentralnervensystems festzustellen. Das EKG zeigte einen Sinusrhythmus, PQ: 0,21 sec, die P-Wellen waren aber von normaler Größe.

Die periodische ärztliche Kontrolluntersuchung entdeckte bei dem 31jährigen Caissonarbeiter nach einer Tätigkeit von 2 Jahren unter Druckluft ein hochgradiges P pulmonale. Er erlitt im Laufe eines Jahres 2mal schwere Dekompressionserkrankungen mit zentralnervösen Symptomen. Das P pulmonale bildete sich 4 Jahre nach Auflassen der Caissonarbeit völlig zurück. Das bei einem jungen Manne mit gesundem Herzen ungewöhnliche P-pulmonale ist noch vor Erleiden der großen Dekompressionstraumata entstanden und war laut unserer Annahme die Konsequenz der wiederholten latenten Aeroembolisation im Lungenkreislauf. Das P pulmonale stellt die häufigste EKG-Abweichung dar, die wir bei Caissonarbeitern beobachten konnten, und in diesem Falle bestand bei dem 31 Jahre alten, scheinbar gesundem Manne keine

Erkrankung (wie z. B. eine Thoraxdeformität, Bronchiektasie, Tuberkulose usw.), die das rechte Herz überlastet hätte. Es kann angenommen werden, daß latente Aeroembolien eine Prädilektionsstelle für weitere Dekompressionstraumata bilden. Für das Bestehen spricht der bei dem scheinbar ganz gesunden Menschen anläßlich der periodischen Kontrolluntersuchung festgestellte Nystagmus. Die beiden nachher erlittenen schweren Dekompressionstraumata sprechen auch in diesem Sinne und unterstützen die Annahme, daß das vorher bestehende P pulmonale durch latente Mikrotraumata der Embolisation verursacht war. Als weiterer Beweis kann die Feststellung gelten, daß diese EKG-Veränderung 4 Jahre nach Auflassen der Tätigkeit im Caisson sich zurückgebildet hat. Für

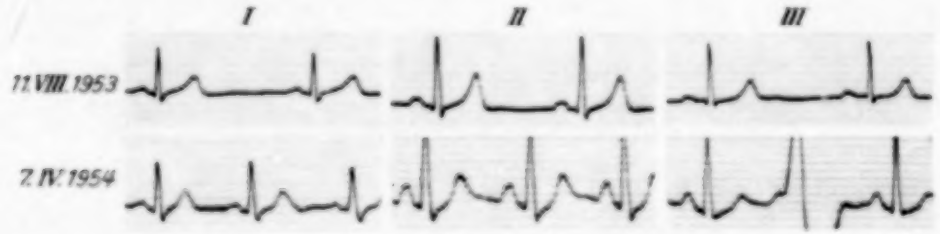


Abb. 3

eine direkte Schädigung des Herzens durch Beeinträchtigung des Coronarkreislaufes spricht die etwas verlängerte Überleitungszeit.

3. T. G. war seit seinem 27. Lebensjahre, seit 10. 9. 51, im Caisson als Hilfsarbeiter tätig. Bei der periodischen ärztlichen Kontrolluntersuchung am 11. 8. 53 berichtete er über drei überstandene leichte Osteoarthralgien im rechten Knie. Internistische und neurologische Untersuchung o. B. EKG: Sinusbradykardie mit einer Frequenz von 60/min. Hohe T-Wellen. Am 23. 3. 54 war T. G. nach einer Arbeit von 6 Std Dauer unter 1,4 atü noch langsamer als die Vorschrift besagt, ausgeschleust. Schon während der Ausschleusung war ihm etwas schwindelig, unter dem Brausebad hatte er Schmerzen in den Beinen. 4 Std später überkamen ihn sehr heftige Schmerzen in der linken unteren Gliedmaße. 1 Std später wurde er rekomprimiert. In der Sanitätsschleuse milderten sich seine Beschwerden in 6 Std, ein stumpfes Gefühl blieb aber auch nachher zurück. Bei der Untersuchung am 26. 3. war am linken Arm eine leichte Ataxie, Vorbeizeigen nachweisbar, und es bestand am linken Arm eine Senkungstendenz. Beim Blindgang Abweichen nach links. Links Oppenheimsches Zeichen. Der linke Achillesreflex war träger. Am 3. 4. klagte Patient über Herz- und Kreuzschmerzen. Die neurologischen Symptome waren etwas gemildert. Am 7. 4. ist im EKG eine Sinustachykardie zu sehen, ein ausgeprägtes P pulmonale, $ST_{2,3}$ unterhalb der isoelektrischen Linie und häufige Extrasystolen (s. Abb. 3). Der Exacerbation der Osteoarthralgie wegen wurde die weitere Tätigkeit in Druckluft untersagt.

Bei einem 30jährigen Manne verursachte das nach einer $2^1/_2$jährigen Caissonarbeit erlittene Dekompressionstrauma neben osteoarthralgischen und neurologischen Manifestationen Herzbeschwerden und ein pathologisches EKG. Das in diesem Alter auftretende P-pulmonale, die Senkung des Zwischenstückes $ST_{2,3}$ und die häufigen Kammer-

extrasystolen zeigen an, daß sowohl im kleinen Kreislauf (P pulmonale), als auch im Herzen und im Coronarkreislauf (Senkung des ST, Kammerextrasystolie) Aeroemboli entstanden sind.

Vorbeugung

Die angeführten Untersuchungen beweisen, daß bei Caissonarbeitern nicht allein mit der Osteoarthropathie und den chronischen Folgen der Erkrankungen des Zentralnervensystems als Dauerdefekt zu rechnen ist, sondern auch das Herz kann dauerhaften Schaden erleiden. Diese Feststellung unterstreicht die Wichtigkeit der Präventivmaßnahmen, die einer Dekompressionserkrankung vorzubeugen geeignet sind. Diese betreffen die Vermeidung der Druckschwankungen im Caisson, die Wahrung der entsprechenden klimatischen Verhältnisse, vor allem aber die Gewährleistung der adäquaten Ausschleusung. Eine jede Drucksenkung, die die Entstehung von Gasblasen in größeren Mengen verursacht, kann auch ohne manifeste Zeichen einer Dekompressionskrankheit das Herz infolge der Überlastung des rechten Herzens schädigen. Darum müssen alle Vorschriften der technischen Prävention mit der größten Sorgfalt und absoluter Genauigkeit eingehalten werden.

Was die ärztliche Prävention betrifft, so unterstreichen unsere Feststellungen die Bedeutung der Einstellungsuntersuchungen und fordern die Anfertigung einer EKG-Aufnahme. Diese dient dann des weiteren als Vergleich bei der periodischen Kontrolluntersuchung der Caissonarbeiter, die ebenfalls mit einer EKG-Untersuchung ergänzt werden muß. Werden Veränderungen der Kurve, pathologische Abweichungen festgestellt, so ist die weitere Tätigkeit in Druckluft zu untersagen. Dabei ist es nicht entscheidend, ob die festgestellte Abweichung vom Dekompressionstrauma verursacht war oder nicht. Da der Kreislauf bei der Entstehung der Dekompressionskrankheit überhaupt die entscheidende Rolle spielt, so ist eine jede Abweichung von der Norm ernst zu bewerten und so sind im Lichte unserer Feststellungen alle Veränderungen am Herzen in Anbetracht der möglichen Folgen mit größter Strenge zu beurteilen.

Zeigt aber das EKG bei einem Caissonarbeiter, der vorher keine pathologischen Abweichungen aufwies, Zeichen der Überlastung des rechten Herzens (P pulmonale) oder der Schädigung des Myokards, so muß diese Feststellung auch in Abwesenheit sonstiger Manifestationen als Zeichen der Dekompressionstraumata gedeutet werden, und man wird veranlaßt sein, die entsprechenden Konsequenzen zu ziehen. Somit kann das EKG auch zur Beurteilung der *generellen* Aeroembolisation verwertet werden.

Schlußfolgerungen

1. Bei Caissonarbeitern sind EKG-Abweichungen in allen Altersgruppen signifikant häufiger als bei der Kontrollgruppe von Arbeitern, die eine Arbeit ähnlicher Schwere, jedoch nicht im Caisson verrichten. Die Feststellung ist um so gewichtiger, als die Einstellungsuntersuchungen bei Caissonarbeitern unter wesentlich strengeren Kautelen geschehen.

2. Einzelne EKG-Zeichen (P pulmonale, verlängerte Überleitungszeit, flache T_1- bzw. T_{1-2}-Wellen, ST-Senkung) kommen bei Caissonarbeitern signifikant häufiger vor.

3. Die Entstehung der einzelnen EKG-Zeichen ist verschieden. Es bestehen folgende ursächliche Möglichkeiten:

a) Vasculäre Aeroembolie der Zweige der Arteria pulmonalis, der Arteriae coronariae.

b) Zentralnervöse Veränderungen bei cerebraler Dekompressionserkrankung (z. B. ein Teil der Fälle mit verlängerter Überleitungszeit, hohe T-Wellen, Arrhythmien).

c) Zeichen der Lageveränderungen des Herzens.

d) Hypertrophie des linken Herzens.

4. Die Mehrzahl der EKG-Abweichungen ist als Zeichen organischer Schädigung des Herzens zu werten, obwohl sie nur ausnahmsweise mit Herzbeschwerden einhergehen. Ihre Erscheinung fällt zumeist mit anderen Manifestationen der Dekompressionskrankheit, wie Osteoarthralgie oder zentralnervöse Erkrankungen zusammen, sie können aber auch ohne Zeichen sonstiger manifester Dekompressionserkrankung entstehen. Daß diese organischen Läsionen nicht zu einer wirklichen Herzkrankheit führen, liegt daran, daß

a) die Veränderungen bei jungen Menschen mit großer Reserve des Herzens entstehen,

b) die weitere Tätigkeit in Druckluft untersagt wird, wenn die EKG-Zeichen auf eine Schädigung hinweisen,

c) die Leute sich unter ärztlicher Kontrolle und Behandlung befinden.

Es muß noch bemerkt werden, daß die relativ kurze, sich bloß auf einige Jahre erstreckende Beobachtungszeit nicht genügt, um entstandene Herzkrankheiten festzustellen oder auszuschließen.

5. Das EKG muß bei der Beurteilung der Eignung für Arbeit in Druckluft als auch bei den periodischen Untersuchungen zugezogen werden. Aus der dynamischen Beurteilung der EKG-Kurven können wichtige Schlüsse gezogen werden.

Literatur

Bert, P.: Zit. nach Marquort u. Rietz.

Bober, S., u. M. Weber: Zirkulationsstörungen bei Caissonarbeitern. Pol. Arch. Med. wewnęt. 55, 923—935 (1955). [Polnisch.]

Breu, W.: Elektrokardiographische Untersuchungen bei Caissonarbeitern. Wien. klin. Wschr. **53**, 400—402 (1940).
Caccuri, S., G. Graziani, M. Fusco u. L. Rossi: Der Zirkulationsapparat der Caissonarbeiter. Folia med. (Napoli) **7**, 741 (1956).
Du Bois-Reymond, E.: Zit. nach Marquort u. Rietz.
Jakobson, M. I.: Pathologie, Klinik, Behandlung und Vorbeugung der Caissonkrankheit. Medgiz (Moskau) (1950). [Russisch.]
Marquort, W., u. J. Rietz: Physiologische Untersuchungen und Beobachtungen an Druckluftarbeitern. Z. ges. exp. Med. **106**, 684—703 (1939).
Panum, P. L.: Zit. nach Marquort u. Rietz.
Rózsahegyi, I., u. I. Kenedi: Elektrokardiographische Untersuchungen bei Caissonarbeitern. Orv. Hetil. **36**, 994—998 (1955). [Ungarisch.]
Seusing, J.: EKG-Veränderungen bei Tauchern. Ärztl. Wschr. **8**, 465 (1953).
Sztrelcov, W. W.: Zit. nach Bober u. Weber.
Terranova, S.: Elektrokardiographische Befunde bei Caissonarbeitern und bei Tieren unter Preßluft. Boll. Soc. Ital. Biol. Sper. **28**, 1632—1633 (1952). [Italienisch.]
Vivenot, R. v.: Zit. nach Marquort u. Rietz.
Zannini, D.: Elektrokardiographische Befunde bei Caissonarbeitern. Folia med. (Napoli) **37**, 286—298 (1954). [Italienisch.]

Doz. Dr. István Rózsahegyi,
Budapest IX (Ungarn), Nagyvárad-tér 2

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene 18, 632—657 (1961)

Institut d'Hygiène et Santé Publique R.P.R., Filiale de Iassy,
Section Hygiène du Travail

Recherches concernant la pathologie professionnelle des mineurs des mines de manganèse

I. La pathologie pulmonaire spécifique des mineurs des mines de manganèse

Par

M. Wassermann et G. Mihail, Iassy

Avec 4 Figures dans le Texte

(Manuscrit reçu le 30. Août 1961)

Trois entités nosologiques caractérisent la pathologie des travailleurs qui manipulent le manganèse: la pneumonie manganique, l'intoxication chronique manganique et la manganoconiose. Elles ont formées l'objet de nombreuses études qui incités par la gravité de l'état clinique présenté, ont essayé à eclaircir la pathogénie et les possibilités curativo-prophylactiques.

La nécessité de ces études est accrue par le fait de l'extension et de l'intensification dans un grand nombre de pays des travaux de l'extraction du manganèse (ce minerai étant indispensable à l'industrie sidérurgique), ce qui entraîne la participation d'un grand nombre de travailleurs. Déjà en 1954 Baader, epidémiologue passionneé du problème, constate que le centre de gravité de la pathologie du manganèse tende à se déplasser à présent de l'industrie chimique, du verre et des éléments voltaïques vers l'industrie extractive minière où l'introduction du forage pneumatique crée des conditions de milieu plus nocives et en même temps le nombre des travailleurs exposés est plus grand.

L'observation des conditions de milieu et de la pathologie des mineurs des mines de manganèse de Roumanie, Basinul Dornelor, région Suceava, effectuée depuis 1948 nous a montré les divers aspects de la pathologie qui caractérise les mines de manganèse. Le comparaison de nos observations avec celles décrites dans d'autres pays nous semble nécessaire pour établir les limites du problème.

Ce travail s'occupe avec les aspects épidémiologiques des pneumopathies manganiques dans le milieu minière.

Matérial et méthodes de recherche

Les recherches ont été éffectuées dans les mines de manganèse de la région Suceava, Basinul Dornelor. Depuis 1948 nous avons éffectué périodiquement l'expertise hygiènico-sanitaire des conditions de travail, l'analyse statistique de la morbidité, l'examen médical des mineurs en collaboration avec le personnel médical des entreprises minières, de l'hôpital, de la station sanitaire-antiépidemique locale.

La recherche des conditions de milieu a été effectuée par des déterminations physico-chimiques dans 5 mines principales, en diverses saisons de l'année, à la surface et en souterrain. Nous avons déterminé les conditions microclimatiques, la gravimétrie, la coniométrie, la dispersométrie et la composition chimique des poussières. Nous avons déterminé le contenu en CO, SO_2, H_2S, NO_2, O_2, CO_2 dans l'air. Le manganèse du minerai et de l'air a été déterminé par la méthode titrimétrique basée sur l'oxidation du manganèse en acide permanganique. Le SiO_2 total a été déterminé par la méthode de la fonte alcaline et le SiO_2 libre par la méthode gravimétrique après traitement préalable par fluorure de fer.

Les déterminations ont été effectuées dans les abatages et dans les galeries en divers moments du procès de production.

L'étude statistique de la morbidité à perte temporaire de la capacité de travail a été effectué d'après les certificats médicaux. On a calculé les indices extensifs et intensifs de la morbidité de ces entreprises en comparaison avec la morbidité d'une entreprise forestière de la même microrégion et d'une entreprise minière de charbon dont les conditions géographiques et de travail sont semblables.

L'examen médical contenait: a) l'examen clinique général, l'examen neurologique et la microradiographie pulmonaire. Dans les cas présentant des aspects pathologiques on a effectué des radiographies de face et de profil;

b) l'examen biochimique: contenu du Mn dans le sang, l'urine et dans lse fèces, la cholinestérase plasmatique et la catalase sanguine, l'hémogramme complète; l'électrophorèse plasmatique, la fonction antitoxique du foie, l'annalyse de l'urine,

c) l'examen de la chronaxie motrice;

d) l'exploration de la capacité ventilatoire par les suivantes épreuves: la capacité vitale forcée (C.V.F.), le volume expiratoire forcé (V.E.F.), la capacité respiratoire maximum indirecte (C.R.M.I.), l'indice $\frac{\text{V.E.F.}}{\text{C.V.F.}}$ % (Gandevia et Hugh Jones 1957).

Ces déterminations ont été effectuées à l'aide d'un appareil de metabolisme basal type Krogh.

Résultats obtenus

1. Les caractéristiques de conditions de milieu et de travail ont étá déterminé avec la collaboration de Georgeta Săndulescu, G. Mandric, Silvia Iliescu, A. Răileanu, D. Mihăilă, Lucreţia Nestor, Simelia Iosubas. Les mines de manganèse de Suceava sont situées à une altitude variant entre 850—1000 m. Les travaux minières de cette région ont une ancienneté près de 200 années. Jusqu'en 1870 on faisait seulement des extractions de limonite (oxide de fer) et puis on a commencé l'extraction du manganèse, d'abord les oxides et ultérieurement (1950) les silicats et les carbonats de manganèse.

Les gissements de manganèse de ce basin minière contiènnent trois types de minerai:

a) oxides de manganèse représentés par:
psylomelane $MnO_2 + x(MnO, BaO, K_2O, H_2O)$,
pyrolusite $MnO_2 + n\,H_2O$,
polyanite MnO_2,
braunite Mn_2O_3;

b) carbonat de manganèse:
rodocrosite $MnCO_3$;

c) silicats de manganèse:
rodonite $MnSiO_3$.

La composition chimique des roches dans les principales exploitations minières est la suivante:

Mn	SiO_2	Fe	P	S	Ca	Mg
12—30%	16—35%	7—13%	0,25—0,30%	0,03—0,04%	1—3%	1—3%

Le processus technologique consiste en l'extraction de minerai par des exploitations souterraines ou de surface, par forage, explosion du minerai et transport par petits vagons jusqu-à la rampe de chargement.

Les carbonats et les silicats sont transportés aux fours de brûlement où à une température de 700—800° C ils sont transformés en oxydes de manganèse. Dans les dernières années le processus technologique a été modernisé par l'introduction du forage pneumatique, de la ventilation mécanique et à présent on extend les installations du forage humide dans toutes les mines. Les travaux d'extraction souterraine s'effectuent de manière permanente. L'extraction de surface s'exécute seulement dans la période chaude de l'année. Il y a une rotation des travailleurs du souterrain à la surface.

Les déterminations microclimatiques effectuées en diverses saisons ont établi les suivantes caracteristiques:

En souterrain pendant l'hiver la température de l'air des galeries oscille entre 4—9° C tandis qu'en été elle oscille entre 9—11° C. Les variations de la température de l'air extérieur influencent seulement les galeries qui communiquent directement avec l'extérieur. La température de la roche dans les galeries oscille entre 6—10° C. L'humidité relative en souterrain varie entre 84—98%. Des importantes infiltrations hydriques se trouvent dans divers endroits. Les courants d'air ont une vitesse de 0—3 m/sec. A la surface les facteurs microclimatiques varient avec la saison et acquièrent le caractère du climat sousalpin. Dans la période froide de l'année ce fait influence négativement la santé des travailleurs du souterrain, quand il quittent les lieux de travail pour regagner leur maison.

Les concentrations des gas en souterrain varient avec les étapes du processus technologique.

Ainsi, à 10′ aprés l'explosion on trouve des concentrations élevées de CO (0,098 mg/l) et de NO_2 (0,014 mg/l). 45′ après l'explosion la concentration des gas diminue atteignant 0,026 mg CO/l et 0,005 mg NO_2/l.

Les concentrations des poussières sont présentées dans le tableau 1.

Des données presentées il résulte que similaire à d'autres genres d'exploitations minières les endroits de l'abatage (pendant le forage et le chargement des petits vagons au minerai) sont les plus impurifiés par les poussières. La pollution de l'air est réduite aproximativement de moitié dans les mêmes opérations techniques executées à la surface. L'effort physique intense deployé dans toutes ces operations tant à la surface que dans le souterrain contribuent à l'absorption d'une quantité accrue de poussière.

2. La morbidité avec perte temporaire de la capacité de travail. *L'analyse statistique de la morbidité* avec incapacité provisoire de travail effectuée entre 1957—1959 chez les mineurs des mines de manganèse en comparaison avec la morbidité des travailleurs forestièrs de la même

Tableau 1. *Les valeurs moyennes des concentrations des poussières dans differents lieux de travail*

Le lieu de travail	Lieu de prélévation de l'épreuve d'air	Moment de la prise d'air	Nombre des particules/cm³	Dimension des particules en microns				Total des poussières en mg/m³	Contenu en Mn mg/m³	Contenu en SiO_2 mg/m³
				—1	1—5	5—10	+10			
Forage dans l'abattage souterraine	Dans la zone de respiration du perforateur	Pendant le forage manuel	362	25	98	149	90	28	2,1	
		Pendant le forage pneumatique seche	35212	6870	21342	4878	2122	840	220	78
		Pendant le forage humide	654	150	378	97	29	47	5,3	
		20' après l'explosion	23000	4258	14372	3240	1130	532	173	55
Abattage souterrain	Dans la zone de respiration du chargeur des vagons	Pendant le chargement des petits vagons	13524	2387	7775	2232	1130	390	83	
	A 5—8 m du front de travail	A 3 h après l'explosion	4800	780	2700	1100	220	178	48	
	Dans les galeries directionelles	En divers moments	800							
Abattage de surface	Dans la zone de respiration du perforateur	Pendant le forage	16779	2340	9439	3097	1800	270	43	
	Dans la zone de respiration du chargeur des vagons	Pendant le chargement des petits vagons	1150	59	530	247	219	36	16	

Tableau 2. *Les indices intensifs de la morbidité avec perte temporaire de la capacité de travail entre 1957—1959 dans les mines de manganèse, de charbon et d'une exploitation forestière*

Entreprise	1959			1958			1957		
	Mines de manganèse	Mines de charbon	Exploitation forestière	Mines de manganèse	Mines de charbon	Exploitation forestière	Mines de manganèse	Mines de charbon	Exploitation forestière
Indice de fréquence[1] . .	62	136	65,6	89,8	160	103	86,4	163	88,7
Indice de gravité[2]	708	1471	65,6	11,45	1742	1375	800,5	1425	1182
Indice de durée moyenne[3] . .	15,6	10,8	10	15,3	8,3	13,4	11,84	8,7	13,3

[1] Indice de fréquence $= \dfrac{\text{Nr. des cas de maladie} \times 100}{\text{Nr. des travailleurs}}$.

[2] Indice de gravité $= \dfrac{\text{Nr. des jours d'incapacité} \times 100}{\text{Nr. des travailleurs}}$.

Indice de durée moyenne $= \dfrac{\text{Nr. des cas de maladie}}{\text{Nr. des jours de congé}}$.

région et avec celle d'une exploitation minière d'une autre région mais ayant des conditions geographiques similaires met en evidence les suivantes valeurs des indices quantitatifs (Tableau 2).

Du tableau presenté on voit que les indices intensifs de la morbidité pour l'exploitation minière de manganèse et l'exploitation forestière de la même région ne présentent pas des differences importantes.

L'indice de durée moyenne se maintient à un seuil plus élevé dans le secteur minière du manganèse.

L'aspect qualitatif de la morbidité est présenté dans le tableau 3 qui comprend les groupes d'affections avec le plus grand poids specifique dans la structure de la morbidité de ces trois genres d'entreprises.

Tableau 3. *Indices extensifs des plus frequentes maladies avec incapacité temporaire de travail pour les années 1957—1959 chez les mineurs des mines de manganèse, de charbon et chez les travailleurs forestiers*

Entreprise	1959			1958			1957		
	Mines de manganèse	Mines de charbon	Exploitation forestière	Mines de manganèse	Mines de charbon	Exploitation forestière	Mines de manganèse	Mines de charbon	Exploitation forestière
	Indice extensif %			Indice extensif %			Indice extensif %		
Grippe et affections grippales	20,4	22,7	27	3,9	19,4	4,29	17,4	16,21	19,37
Traumatismes .	15,9	19,6	10,5	21,8	17	8,41	12,9	18,61	10,5
Rheumatisme et affections rheumatismales . .	12,7	12,1	12,56	11,12	7,55	10,69	10,5	7,39	10,9
Affections digestives	14,9	11,8	12,7	12,5	8,6	14,98	7	10,28	15,6
Affections inflammatoires de la peau et du t.c.sc.	3	4,76	—	5,6	7,8	—	8,1	8,3	—
Affections des voies resp. sup.	5,99	11	10,2	5,14	10,45	9,17	7,4	12,27	12,13
Pneumonies et bronchopneumonies . .	4,7	0,06	1,76	4,2	0,7	1,93	2,81	0,22	0,88

On constate que pour les trois sortes d'entreprises les maladies: grippe, traumatismes et affections rhumatismales detiennent la plus grande fréquence pour la période 1957—1959 à l'exception de 1958 quand la grippe est plus réduite dans les mines de manganèse et dans le secteur forestier.

Les affections digestives ont une incidence plus accrue dans le secteur forestier; les infections de la peau et du tissu cellulaire souscutanné ont une fréquence sensiblement égale pour les exploitations minières de charbon et de manganèse avec une tendence importante à l'abaissement.

Les affections des voies respiratoires supérieures ont une fréquence plus grande dans les mines de charbon et dans le secteur forestier que dans les mines de manganèse. Dans ces mines les affections des voies respiratoires supérieures se situent en troisième place dans la structure de la morbidité pendant 1957 et 1958 et en cinquième place pour 1959.

Du même tableau 3 on observe que les pneumonies et les bronchopneumonies ont une fréquence accrue chez les travailleurs des mines de manganèse en comparaison avec les deux autres enterprises.

Due tableau 4 qui comprend la fréquence de ces affections exprimée par les indices intensifs et extensifs toujours pour la periode 1957—1959 on constate.

Tableau 4. *La fréquence intensive et extensive des pneumonies et bronchopneumonies*

	1959		1958		1957	
	Indice intensif %	Indice extensif %	Indice intensif %	Indice extensif %	Indice intensif %	Indice extensif %
Mines de manganèse	3,3	4,7	3	4,2	2,6	2,8
Mines de charbon.	0,08	0,06	0,12	0,07	0,3	0,2
Exploitation forestière	1,2	1,76	2,4	1,93	0,78	0,88

L'incidence des pneumonies pour 100 travailleurs varie entre 0,78—2,4 pour les forestiers, 0,36—0,08 pour les mineurs des mines de charbon et 2,6—3,3 pour les mineurs des mines de manganèse.

Du point de vue du poids spécifique de ces affections rapportés au nombre total de ces maladies on remarque que l'indice extensif le plus élevé se rencontre toujours chez les mineurs des mines de manganèse: 2,81 en 1957, 4,7 en 1959.

Dans le secteur forestièr l'indice extensif des pneumonies et bronchopneumonies est de 0,88—1,93, valeurs un peu plus grandes que celles des mines de charbon mais beaucoup plus petites que celles des mines de manganèse.

Pour obtenir une image comparative de l'incidence de ces affections dans diverses mines de manganèse, nous présentons dans le tableau 5 une synthèse des données de la littérature.

Données radiologiques

L'examen radiographique du poumon a été effectué, avec la collaboration de I. Roman, chez 820 mineurs des mines de manganèse.

Les résultats de cet examen sont résumés dans le tableau 6.

La distribution des mineurs par rapport à l'âge indique que le groupe de 21—30 ans soit le plus nombreux: 44,87%. Il corresponde du point de vue de l'ancienneté de travail au stage de 1—5 ans et représente 64,02%.

Du nombre des travailleurs examinés 20 mineurs (25,84%) ont présenté des modifications radiologiques: 175 (21,34%) manganoconiotiques et suspects de manganoconiose. 34 (4,14%) sujets ont présenté d'autres modifications.

Du point de vue de l'intensité du processus pathologique nous distinguons les suivants aspects: suspects de manganoconiose, manganoconiose stade I et manganoconiose stade II.

L'élément caracteristique de ces modifications est constitué par la présence du processus de fibrose pulmonaire diffuse entremêlé à une réticulo-nodulation.

La catégorie des suspects de manganoconiose présente une image radiologique caracterisée par l'accentuation du dessin broncho-vasculaire, sclérose hilaire et périhilaire, réticulation (discrète dans la majorité des cas), quelquefois plus accentuée d'un côté, accompagnée d'une très discrète micronodulation.

La manganoconiose stade I se caractérise par l'intensification des modifications de la première catégorie et l'apparition manifeste du dessin réticulo-micronodulaire des deux côtés.

Tableau 5. *L'incidence de la morbidité par pneumonie manganique chez les mineurs des mines de manganèse*

Auteur	Siège des mines	Période d'observation. Année de la publication*	L'incidence de la pneumonie % mineurs pendant la profession	L'incidence annuelle de la pneumonie % mineurs	L'indice extensif annuel de la pneumonie pour % maladies de toutes causes	L'indice de léthalité par pneumonie pour % décès par toutes les causes	L'indice de décés par pneumonie pour % malades par pneumonie	Observations
BAKRADSE	Tschiatursk, U.R.S.S.	1906—1912					31,2	
FREISE	Minas Geraes Brésil	1920—1931	61					
BUBAREV	U.R.S.S.	1931*	53	2			31	Les données regardent les dockers de Kerson et Odesse (U.R.S.S.), qui chargeaient et dechargeaient le mineral de manganèse
BAADER	Bou-Arfa, Maroc	1932						Le diagnostic de pneumonie est frequent dans le régistre de consultation du dispensaire des mines. La pneumonie représente la cause principale de mortalité des mineurs. Le climat tropical peut avoir un rôle dans ce phénomène
DANTIN GALLEGO	Huelva Espagne	1935 1936		0,7		57,5	33	Quelques unes des mines de manganèse de Huelva avaient une mauvaise réputation parmi les mineurs à cause des frequentes pneumonies que ceux-ci contractaient
BÜTTNER et LENZ	Giessen, Allemagne	1934—1937	27	1,78		57,5	35	Les médecins de Giessen affirment de leur expérience pratique que le pronostic de la pneumonie est fatal chez un mineur d'une mine de pyrolusite
NAZIF	Sinai, Egipt	1936*					42	
ANSOLA, UIBERAIL, ESCUDERO	Antofagosta, Chile	1944*						De 34 mineurs souffrant de manganisme 8 ont des pneumopathies aigues dans leurs antécédents
PROSPERI et BARSI	Toscana, Italie	1954						On ne constate pas une incidence particulière des pneumonies. Les bronchites chroniques sont fréquentes
PEÑALVER et CATURLA	Oriente, Cube	1956						Quoique les mineurs présentent fréquement des affections respiratoires, on n'a pas constaté des pneumonies manganiques

Herodinasvili et Mcedlisvili	Tschiatursk, U.R.S.S.	1955 1957			1,9 1,7		
Hazan et Stanislavski	Nicopol, U.R.S.S.	1956•		19,2			
Schüler et Oyanguren	Coquimbo, Chile	1957•					Pendant une enquête faite pour dépister le manganisme, on n'a pas trouvée de pneumonie dans les antécédents des malades manganiques
Wassermann et Mihail	Bazinul Dornelor Suceava, Roumanie	1957		2,6	2,8	11	Les dernièrs années on n'a pas enregistré aucun décés par pneumonie manganique
Rodier	Imini, Bou-Arfa Tiouine, Idikel, Maroc	1958•					En 1939—1940 et 1947 l'incidence des pneumonies et des décés par pneumonie manganique a été très élevée. La therapie par antibiotiques est souvent inéficace
Suzuki, Nishiyama et coll.	I et K, Shikoku, Japon	1959					Les auteurs n'ont pas observé des pneumonies dans ces enquêtes

Tableau 6. *Distribution des mineurs examinés radiologiquement par rapport avec l'âge, l'ancienneté dans le travail et le type de modifications pulmonaires*

Âge	Mineurs examinés		Catégorie radiologique								Ancienneté de travail ans	Mineurs examinés		Catégorie radiologique							
			Sans des modifications radiologiques		Nombre total des sujets présentant des modifications radiologiques		Manganoconiotiques et suspects de manganoconiose		Autres modifications radiologiques					Sans des modifications radiologiques		Nombre total des sujets présentant des modifications radiologiques		Manganoconiotiques et suspects de de manganoconiose		Autres modifications radiologiques	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
—20	128	15,60	121	94,52	7	5,46	3	2,34	4	3,12	—1	28	3,41	27	96,42	1	3,57	1	3,57	—	—
21—30	368	44,87	286	77,71	82	22,28	70	19,02	12	3,26	1—5	525	64,02	425	80,09	100	19,04	82	15,61	18	3,42
31—40	166	20,24	111	66,86	55	33,13	45	27,10	10	6,02	5—10	146	17,80	90	61,64	56	38,35	46	31,50	10	6,84
41—50	113	13,78	72	63,71	41	36,28	37	32,74	4	3,53	10—15	71	8,65	45	63,38	26	36,63	23	32,39	3	4,22
51+	45	5,48	21	46,66	24	53,33	20	44,44	4	8,89	15—20	26	3,17	15	57,69	11	42,30	10	38,46	1	3,84
											20+	24	2,92	9	37,50	15	62,50	13	54,16	2	8,33
Total	820	100	611	74,51	209	25,48	175	21,34	34	4,14		820	100	611	74,51	209	25,48	175	21,34	34	4,14

La manganoconiose stade II se caractérise par une fibrose diffuse systematisée accompagnée d'une réticulo-nodulation accentuée.

L'incidence des modifications radiologiques pulmonaires par rapport à l'ancienneté dans le travail et à l'âge est présentée dans les tableaux 7 et 8.

Tableau 7. *Nombre et pourcentage des mineurs de chaque catégorie radiologique par rapport à l'âge*

Age	Nombre des sujets examinés		Catégorie radiologique							
			0		Suspects		Stade I		Stade II	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
—20	128	15,60	121	94,52	2	1,56	1	0,78	—	—
21—30	368	44,87	286	77,71	44	11,95	23	6,25	3	0,81
31—40	166	20,24	111	66,86	28	16,86	10	6,02	7	4,21
41—50	113	13,78	72	63,71	19	16,81	10	8,84	8	7,07
51+	45	5,48	21	46,66	14	31,11	4	8,88	2	4,44
Total	820	100	611	74,51	107	13,04	48	5,85	20	2,43

Tableau 8. *Nombre et pourcentage des mineurs de chaque catégorie radiologique par rapport à l'ancienneté dans le travail*

Ancienneté dans le travail an	Nombre des sujets examinés		Catégorie radiologique							
			0		Suspects		Stade I		Stade II	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
—1	28	3,41	27	96,42	1	3,57	—	—	—	—
1—5	525	64,02	425	80,09	59	11,23	21	4	2	0,38
5—10	146	17,80	90	61,64	27	18,48	15	10,27	4	2,73
10—15	71	8,65	45	63,38	11	15,49	5	7,04	7	9,85
15—20	26	3,17	15	57,69	5	19,23	—	—	5	19,23
20+	24	2,92	9	37,50	4	16,66	7	29,16	2	8,33
Total	820	100	611	74,51	107	13,4	48	5,85	20	2,43

De ces tableaux on voit que la fréquence des modifications radiologiques ait une tendence progressive par rapport à l'ancienneté dans le travail et par consequence au groupe d'âge.

Chez les sujets ayant un stage de 1—5 ans les modifications radiologiques pulmonaires existent chez 19,04% des mineurs. Cet incidence augmente a 42,3% chez les travailleurs ayant un stage de 15—20 ans. Pour une ancienneté dépassant 20 ans les modifications pulmonaires affectent 62,5% des travailleurs.

Le stade initial de la manganoconiose se trouve chez 11,23% des sujets ayant une ancienneté de travail de 1—5 ans et 19,23% chez ceux ayant une ancienneté qui dépasse 15 ans.

Chez 4% des travailleurs ayant un stage de 1—5 ans on constate des modifications de fibrose pulmonaire plus avancée correspondant au stade I de manganoconiose.

L'incidence des modifications du stade I de manganoconiose augmente à 10,27% après une ancienneté de 10 ans et pour les mineurs qui ont depassé un stage de 20 ans de travail l'incidence est de 29,16%.

L'incidence des modifications du stade II de manganoconiose s'accroît de même par rapport au stage de travail de 0,38% des mineurs avec une ancienneté de 1—5 ans à 19,23% des mineurs qui ont un stage entre 15—20 ans.

Tableau 9. *Incidence de la manganoconiose par rapport à l'âge et à l'ancienneté dans le travail*

	Années de travail en abatage												Total	
	1 an		1—5		5—10		10—15		15—20		20 +			
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
—20	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
21—30	—	—	—	—	—	—	2	—	—	—	—	—	2	10
31—40	—	—	1	—	—	—	3	—	1	—	1	—	6	30
41—50	—	—	1	—	3	—	2	—	4	—	—	—	10	50
51 +	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	1	—	2	10
Total	—	—	2	—	3	—	7	—	5	—	2	—	20	100

On constante que le nombre des cas de manganoconiose stade II est réduit chez le groupe avec le stage de 15—20 ans et depassant 20 ans. Ceci est due au fait que le nombre des mineurs avec une telle ancienneté de travail est très reduit, représentant 6,09 du nombre des mineurs examinés.

Les sujets présentant d'autres modifications radiologiques ont eu des sequelles inflammatoires pléurales, sequelles t.b.c., kyste hidatique pulmonaire.

Les observations regardant l'incidence de la manganoconiose par rapport à l'ancienneté professionnelle montrent qu'il sont necessaires 5—10 ans de travail pour que les modifications avancées de manganoconiose stade II apparaissent.

La présence simultane de plusieurs formes de pathologie manganique chez les mineurs des mines de manganèse

Chez 19 mineurs nos recherches ont mis en évidence l'existence concomitante de la manganoconiose et du manganisme. 4 de ces malades ont présenté aussi une pneumonie pendant le stage de mineur (Tableau 10).

Les lésions de fibrose pulmonaire même au stade initial coexistent avec des lésions neurologiques avancées. Le cas 11 est suspect de manganisme et présente en même temps des troubles neurologiques correspondant au stade III de manganisme. Les cas 3, 12 et 13 sont suspects de manganoconiose et présentent le stade II de l'intoxication manganique.

On doît soulinger que dans les antécédents personnels de 4 malades (Cas 9, 14, 15, 19) il-y-a l'hépatite épidémique et trois malades ont souffert de typhus exantématique (Cas 2, 4 et 13).

Données regardant l'exploration de la capacité ventilatoire

L'exploration de la capacité ventilatoire a été effectuée, avec la collaboration de Georgeta Vancea, Lucretia Nestor, Simelia Iosubas, chez 647 sujets, notamment: 1. lot de control formé par 263 travailleurs forestièrs et 2. lot de 388 mineurs des mines de manganèse.

Tableau 10. *Présence simultane de plusieurs formes de pathologie manganique chez les mineurs des mines de manganèse*

	Nom et prénom	Age	Ancienneté dans le travail	Type de modifications pulmonaires	Stade de l'intoxication manganique	Antécédents personnels
1	I. A.	45	15	Manganoconiose stade I	III	Grippe, intoxication plusieurs fois par gases de mine
2	G. L.	45	11	Manganoconiose stade I	III	Gastrite, typhus exantematique, pneumonie
3	D. C.	30	7	Suspect de manganoconiose	II	—
4	O. V.	36	5	Manganoconiose stade I	III	Typhus exantematique, pneumonie
5	P. T.	46	10	Manganoconiose stade I	II	—
6	V. G.	24	3	Manganoconiose stade I	II	Grippe en 1957
7	R. I.	39	10	Suspect de manganoconiose	II	Typhus exantematique en 1944, rhumatisme
8	A. A.	50	9	Manganoconiose stade II	III	Congestion pulmonaire
9	H. I.	43	9	Manganoconiose stade II	III	Hépatite épidemique, gastrite chronique, bronchite chronique
10	N. I.	47	4	Manganoconiose stade II	III	—
11	T. C.	24	2	Suspect de manganoconiose	III	—
12	A. I.	48	25	Suspect manganoconiose	II	Pneumonie
13	C. I.	28	4	Suspect manganoconiose	II	Typhus exantematique
14	D. M.	48	30	Manganoconiose stade I	II	Pneumonie, hépatite epidemique
15	S. I.	28	7	Manganoconiose stade I	II	Hépatite epidemique
16	S. P.	32	11	Manganoconiose et tbc.	II	—
17	S. G.	38	7	Manganoconiose stade II	II	—
18	R. V.	40	14	Suspect de manganoconiose	I	—
19	D. N.	55	9	Manganoconiose stade I	I	Pneumonie, hépatite épidemique, rhumatisme

De ce dernier lot font partie les suivants groupes: a) sujets pratiquement sains d.p.v. de la radiographie pulmonaire: 218; b) manganoconiotiques stade I: 46; c) manganoconiotiques stade II: 19; d) suspects de manganoconiose: 105.

Dans les résultats et les tableaux décrits ci-dessus nous nous refférons aux groupes a), b) et c) parce que les résultats de l'exploration fonctionnelle des mineurs de groupe d) — suspects de manganoconiose — ne diffèrent pas dans la majorité des cas des résultats obtenus pour les sujets du groupe a).

Les écuations de régression des valeurs obtenues dans l'exploration de la capacité ventilatoire (Tableau 11) et les lignes de régression de ces valeurs (Fig. 1, 2, et 3) ont étaient calculées par ing. S. FREUND.

Tableau 11. *Les écuations de régression des indicateurs de la capacité ventilatoire chez les mineurs des mines de manganèse et le lot de control*

Groupe de travailleurs	Indicateur	Ecuation	Déviation standard de l'écuation	Coefficient de régression	Observations
I Lot de control	C.V.F.	4483—21,52	± 150cm³	—0,83	Le coefficient relativement grand montre une étroite liaison entre l'âge et le C.V.F.
II Mineurs pratiquement sains		4080—18,42	± 88cm³	—0,87	
III Manganoconiotiques stade I		4889—31,20	± 75cm³	—0,97	
IV Manganoconiotiques Stade II		4402—25,18	± 141cm³	—0,85	
I Lot de control	V.E.F.	3747—21,14	± 123cm³	—0,87	Le coefficient relativement grand montre une étroite liaison antre l'âge et le V.E.F.
II Mineurs pratiquement sains		2925—14,50	± 69cm³	—0,87	
III Manganoconiotiques stade I		3015—22,32	± 218cm³	—0,72	
IV Manganoconiotiques stade II		2446—16,36	± 35cm³	—,,97	
I Lot de control	$\frac{V.E.F._{1.0}}{C.V.F.}$ %	85—0,1077	± 0,6%	—0,87	Le coefficient de régression petit montre le manque des liaisons entre $\frac{V.E.F.}{C.V.F.}$ % et l'âge des mineurs, mais cette liaison existe chez le lot de control
II Mineurs pratiquement sains		70,09 + 0,000295	± 1,15%	+ 0,002155	
III Manganoconiotiques stade I		58,85—0,00381	± 1,36%	—0,026330	
IV Manganoconiotiques stade II		54,94—0,085	± 1,51%	—0,46	
I Lot de control	C.R.M.I.	140,512—0,79275	± 4,612 l.	—0,87	Le coefficient relativement grand montre une étroite liaison entre l'âge et le C.R.M.I.
II Mineurs pratiquement sains		109,688—0,54375	± 2,588 l.	—0,87	
III Manganoconiotiques stade I		113,062—0,83700	± 8,175 l.	—0,72	
IV Manganoconiotiques stade II		91,72—0,61350	± 1,312 l.	—0,97	

Les groupes examinés étant formés de sujets d'hauteur et de poids differents, les valeurs moyennes des indicateurs de la capacité ventilatoire comprendent aussi les variations causées par ces facteurs (poids et hauteurs). La division des groupes en catégories selon l'hauteur, le poids et l'âge nous a mené dans cette recherche à la formation d'unitées trôp petites pour nous permettre des généralisations. C'est pourquoi nous avons calculé la dinamique des indicateurs de la capacité ventilatoire seulement en fonction de l'âge des sujets examinés. Cette investigation met en évidence les suivants faits:

La détermination de la capacité vitale forcée (*C.V.F.*) montre de petites différences entre les groupes explorés comme il résulte de la figure 1.

Tableau 12. *La valeur de la C.V.F. en fonction de l'âge d'après l'ecuation de regression*

Age	C.V.F.			
	Lot de control	Mineurs pratiquement sains	Manganoconiotiques stade I	Manganoconiotiques stade II
20	4,052	3,711	4,265	3,998
30	3,837	3,527	3,953	3,756
40	3,622	3,343	3,641	3,394
50	3,407	3,159	3,329	3,143
60	3,191	2,974	3,017	2,891

Les manganoconiotiques de stades I et II présentent des valeurs plus grandes de la C.V.F. que les mineurs apparement sains.

Si nous considerons la valeur de la C.V.F. du lot de control comme 100%, les autres groupes auront les suivantes valeurs (Tableau 13).

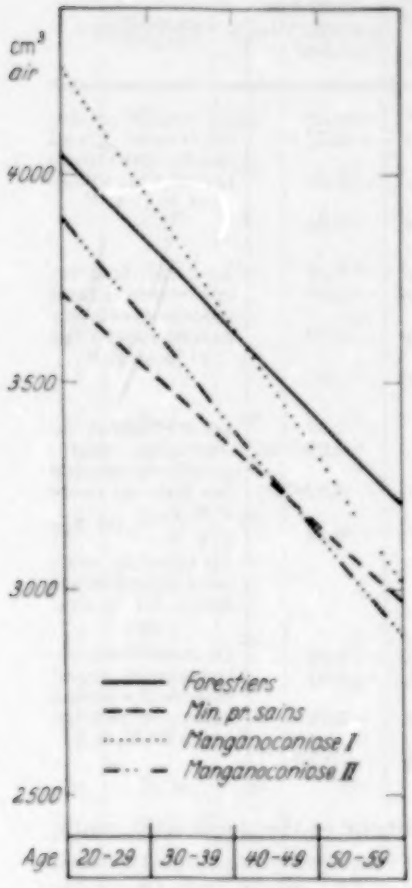


Fig. 1. Les lignes de regression de la C.V.F. en fonction d'âge chez les lots: têmoin et mineurs

Tableau 13. *Les variations de la C.V.F. chez les mineurs en comparaison avec les travailleurs forestiers*

Le groupe des travailleurs explorés	C.V.F. %	Tendence générale de l'abaissement annuel de la C.V.F. Valeurs moyennes en cm³
Travailleurs forestiers	100	21,52
Mineurs pratiquement sains . .	93	18,52
Manganoconiotiques stade I . .	100,6	31,20
Manganoconiotiques stade II. .	94	25,18

Du même tableau on voit que la tendence générale de la C.V.F. est de regresser annuellement par rapport à l'âge et dans ce cas le calcul de la C.V.F. par groupes d'âge montre un abaissement plus prononcé entre 35 et 40 ans. Les differences entre les valeurs de la C.V.F. chez les groupes explorés surviennent précocement, mais elles sont d'une intensité réduite. Les valeurs de l'abaissement annuel de la C.V.F. varient chez ces groupes notamment par le fait que les travailleurs forestiers ont une C.V.F. plus petite que les manganoconiotiques du stade I jusqu-à l'âge de 40 ans, après lequel la C.V.F. des forestiers devient plus grande. Le même phénomèn s'observe à l'âge de 48 ans, si nous comparons la C.V.F. de mineurs pratiquement sains et celle de manganoconiotiques stade II.

Les valeurs du V.E.F.$_{1.0}$ présentent des différences marquées entre les groupes examinés (Fig. 2 et Tableau 14).

Si nous considerons la valeur du V.E.F.$_{1.0}$ du lot de control comme 100% les autres groupes de travailleurs aurons les valeurs exposées dans le tabl. 15.

Tableau 14. *Valeur du V.E.F.$_{1.0}$ en fonction de l'âge d'après l'ecuation de régression*

Age	V.E.F.$_{1.0}$			
	Lot de control	Mineurs pratiquement sains	Manganoconiotiques stade I	Manganoconiotiques stade II
20	3,324	2,635	2,568	2,118
30	3,112	2,490	2,345	1,955
40	2,901	2,345	2,122	1,791
50	2,690	2,200	1,855	1,628
60	2,478	2,055	1,675	1,464

La differenciation survenue entre les valeurs du V.E.F.$_{1.0}$ chez les groupe explorés se produit précocement et se maintient. La tendence générale de l'abaissement annuel du V.E.F.$_{1.0}$ par rapport à l'âge a des valeurs approchées pour tous les groupes des travailleurs.

Les calcules faits par groupes d'âge montre que l'abaissement du V.E.F.$_{1.0}$ se produit à l'âge de 35—41 ans, à l'exception des sujets manganoconiotiques stade II,

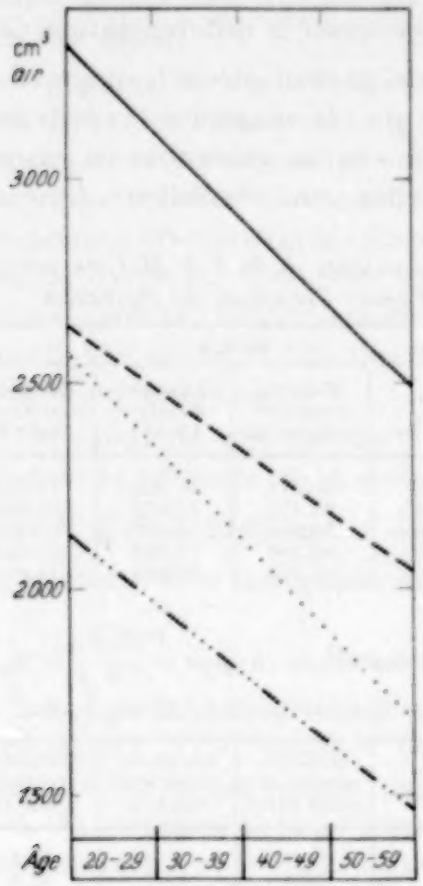


Fig. 2. Les lignes de regression du V.E.F.$_{1.0}$ en fonction d'âge chez les lots: témoin et mineurs. La même legende que dans la Fig. 1

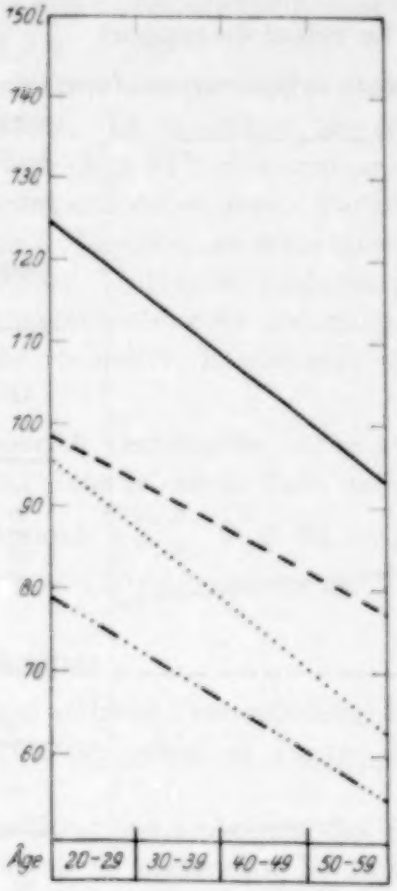


Fig. 3. Les lignes de regression du C.R.M.I. en fonction d'âge chez les lots: témoin et mineurs. La même legende que dans la Fig. 1

pour lesquels l'abaissement est en fonction du moment de l'instalation des lesions fibrotiques pulmonaires.

Découlant de l'établissement du V.E.F.$_{1.0}$ le calcul de la capacité respiratoire maximum indirecte (C.R.M.I.) met en évidence les mêmes caracteristiques (Fig. 3, Tableau 16) et attire l'attention sur la diminution marquée des possibilités d'adaptation à l'effort des manganoconiotiques, phénomène qu'on observe spécialement chez les manganoconiotiques stade I à l'âge

Tableau 15. *Les valeurs du V.E.F.$_{1.0}$ chez les mineurs en comparaison avec celui des travailleurs forestiers*

Groupe des travailleurs exploré	V.E.F.$_{1.0}$ %	Tendence générale de l'abaissement annues du V.E.F.$_{1.0}$ Valeurs moyennes en cm³
Travailleurs forestiers	100	21,14
Mineurs pratiquement sains . .	81	14,50
Manganoconiotiques stade I . .	73	22,32
Manganoconiotiques stade II . .	62	16,36

de 40 ans quand ils ont la C.R.M.I. de 79,5 l. d'air ou à l'installation de la manganoconiose stade II.

Le calcul du rapport $\frac{V.E.F._{1.0}}{C.V.F.}$ % relève aussi la differenciation nette de cet indicateur en fonction du lieu de travail et/ou le degré de la perturbation de la capacité ventilatoire. A l'âge de 40 ans la valeur de ce rapport est de 80,6 chez un travailleur forestier,

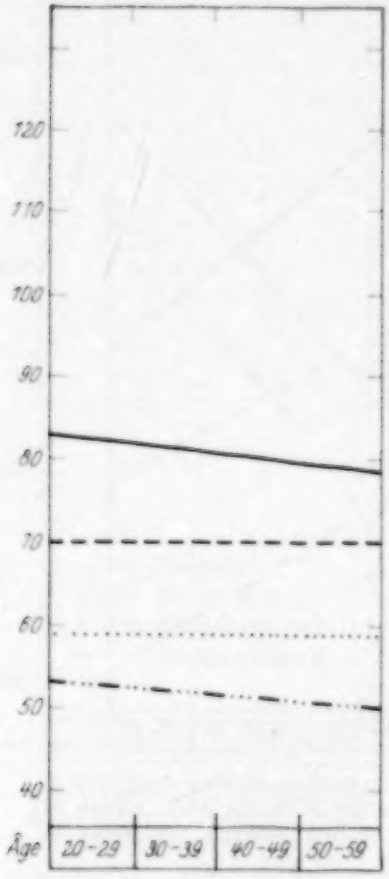


Fig. 4. Les lignes de regression in rapport $\frac{V.E.F.}{C.V.F.}$ % en fonction d'âge chez les lots: témoin et mineurs. La même legende que dans la Fig. 1

Tableau 16. *La valeurs de la C.R.M.I. en fonction de l'âge d'après l'ecuation de régression*

Age	C.R.M.I.			
	Lot de control	Mineurs pratiquement sains	Manganoconiotiques stade I	Manganoconiotiques stade II
20	124,657	98,813	96,322	79,025
30	116,729	93,475	87,952	73,320
40	108,802	88,938	79,582	67,185
50	100,874	82,500	71,212	61,050
60	92,947	77,063	62,842	54,915

Tableau 17. *La valeur du rapport* $\frac{V.E.F._{1.0}}{C.V.F.}$ % *en fonction d'âge selon l'équation de régression*

Age	Lot de control	Mineurs pratiquement sains	Manganoconiotiques stade I	Manganoconiotiques stade II
20	82,8	77,1	58,8	53,2
30	81,8	70,1	58,7	52,3
40	80,7	70,1	58,7	51,5
50	79,6	70,1	58,7	50,7
60	78,5	70,1	58,6	49,8

à la limite inferieure du normal chez un mineur pratiquement sain (70,1) et très abaissé chez les manganoconiotiques stade I (58,7) et stade II (51,5).

Si nous considérons la valeur du rapport $\frac{V.E.F._{1.0}}{C.V.F.}$ % des forestiers comme 100%, nous trouvons les suivants pourcentages pour les autres catégories des travailleurs examinés:

Tableau 18. *Les variations du rapport* $\frac{V.E.F._{1.0}}{C.V.F.}$ % *chez les mineurs en comparaison avec les travailleurs forestiers*

Le groupe des travailleurs explorés	$\frac{V.E.F._{1.0}}{C.V.F.}$ %	Le groupe des travailleurs explorés	$\frac{V.E.F._{1.0}}{C.V.F.}$ %
Travailleurs forestiers	100	Manganoconiotiques stade I	72
Mineurs pratiquement sains	86	Manganoconiotiques stade II	64

L'âge n'influence pas la valeur du rapport $\frac{\text{V.E.F.}_{1.0}}{\text{C.V.F.}}$ % et pour chaque groupe des travailleurs explorés il reste pratiquement constant, pour les âges.

Du point de vue clinique l'emphisème pulmonaire a été constaté chez 76% des mineurs manganoconiotiques. La bronchite chronique et l'emphisème pulmonaire ont été constaté chez 32% des mineurs qui n'ont pas présenté des modifications manganoconiotiques. Parmi les symptômes cracteristiques de la pathologie de la poussière nous mentionnons la dyspnée. C'est une dyspnée d'effort d'intensité moderée pour les manganoconiotiques stade I et assez prononcée pour les manganoconiotiques stade II, ce qui traduit une réduction importante de la ventilation pulmonaire.

Du point de vue des tests de la capacité ventilatoire, nous avons constaté la présence de la dyspnée d'effort dans le cas de l'abaissement de la V.E.F. à 2122 cm^3 d'air et du rapport $\frac{\text{V. E. F.}}{\text{C.V. F.}}$ % à 58, valeurs appartenant aux manganoconiotiques stade I à l'âge de 40 ans.

Discussion des résultats

Læs données présentées jusqu-à présent attirent l'attention sur deux phénomènes: l'un résultant des conditions de milieu et l'autre de la structure de la pathologie pulmonaire.

I. En contrast avec les importances infiltrations hydriques des gissements minières et de l'humidité accrue de l'air de souterrain, les travaux d'extraction donnent lieu à des concentrations accrues des poussières dans l'air pendant le forage pneumatique et du chargement des petits vagons. Ce fait montre qu'on ne doit pas attribuer à cette humidité naturelle des roches un rôle important dans l'abaissement de la pollution de l'air de la zone de travail — thèse soutenue par Büttner et Lenz, Kvanceahadze, Dandulov et col. — parce que l'infiltration hydrique des roches n'est ni permanente, ni homogène et même dans les mines où on a décrit une telle condition de milieu, on a signalé l'existence d'une pathologie specifique des mines de manganèse.

Dans la structure chimique des roches (et en conséquence des poussières) la concentration du manganèse est de 12—30% et celle du SIO_2 de 16—35%.

Grâce à cette particularité des conditions de milieu (concentration accrue des poussières avec des components toxiques) l'introduction du forage humide et de la ventilation mécanique s'impose.

II. La pathologie pulmonaire des mineurs examinés par nous se caractérise par l'incidence accrue des pneumopathies aiguës en comparaison avec les mineurs des mines de charbon et les travailleurs forestiers,

par la possibilité de l'apparition de la pneumoconiose après un stage de travail de 1—5 ans et par l'existence chez quelques uns des mineurs des manifestations toxiques de manganisme et de manganoconiose (avec ou sans des pneumopathies aiguës dans les antécédentes personelles).

1. De ces components de la pathologie pulmonaire spécifique provoquées par le manganèse la plus débattue dans la litterature médicale de specialité c'est la pneumonie manganique.

C'est le mérite de Baader (1937 und 1954) qui basé sur les observations personnelles effectuées dans les entreprises industrielles de l'Allemagne et dans plusieurs mines de manganèse d'Europe, Asie et Afrique ainsi que sur les observations publiées par Bakradse, Schopper, Bubarev, Zerenco, Freise, Dantin Gallego (1935), Büttner, Thiis Evensen, Vigliani (1937), il a revelé le caractère professionnelle des pneumonies manganiques, insistant sur l'incidence accrue de la maladie et sur la lethalité élevée qu'elle provoque.

C'est pourquoi nous avons considéré utile de présenter dans le tableau 5 une revue des données de la litterature regardant l'incidence de la pneumonie manganique dans le milieu minière. On peute constater de la lecture de ce tableau qu-un nombre d'auteurs n'ont pas toutefois rencontré dans leurs recherches cette incidence accrue de la pneumonie manganique: Peñalver, Schüler et coll., Prosperi et Barsi, Suzuki, Nishiyama et coll.

Mais, en dehors de ces exceptions, l'entité de la pneumonie manganique est actuellement présente dans les travaux consacrés à la systématique des pneumopaties chimiques: Giubileo et Ricciardo Pollini, Marchand.

Dans le rapport présenté au XII Contrès International de Médecine de Travail de Helsinki (1957) Marchand classifie les poussières de manganèse dans la catégorie des agents étiologiques des manifestations pulmonaires aigües (pneumonie manganique) ou chroniques (fibroses pulmonaires dues en partie au manganèse, mais surtout à la proportion de silice).

A côté des données statistiques et cliniques qui ont permis de formuler l'entité de la «pneumonie manganique» il-y-a à l'heure actuelle de nombreuses faits d'ordre expérimental qui démontre le rôle étiologique essentiel du manganèse dans l'apparition de cette pneumopathie.

Ainsi Davies et Harding (1949) administrant par voie trachéale du MnO_2 chez le rat provoque l'irritation de l'epithélium bronchique et alvéolaire suivie par l'apparition d'une réaction mononucléaire caractéristique. Quelques heures après l'inoculation, dans les parois alvéolaires grossies et dans l'alvèole apparaissent de grandes cellules hydropiques, et ulterieurement se dévelloppe un processus de broncho-pneumonie à réaction polymorphe.

Les mêmes resultats ont été obtenus par Levina et Robacevskaia par l'administration intratrachéale des oxydes superieurs de manganèse.

Davies et Harding concluent que chez l'homme et chez l'animal la pénétration des fines particules de MnO_2 dans l'arbre respiratoire détermine l'apparition de la pneumonie sans l'intervention d'autres facteurs.

L'infection microbiènne et les conditions microclimatiques défavorables peuvent potencer l'effet irritatif du manganèse sur le parenchime pulmonaire

Jötten, Reploh et Hegemann exposant des lapins à l'inhalation de la poussière de pyrolusite contenant 80—90% MnO_2, constatent les premièrs jours de

l'expérience une mortalité de 28,1% par affections inflammatoires pulmonaires. Les autres animaux qui ont continué l'inhalation de la pyrolusite ont reçus des instilations nasales de pneumocoques, ce qui a determiné une mortalité de 57% et des modifications pulmonaires très prononcées. Un autre lot d'animaux à côté des conditions ci dessus mentionnées, a été exposé aussi à des courrents d'air, ce qui a entrainné une mortalité de 87% avec lesions pulmonaires très prononcées.

Le rôle favorisant de l'infection microbiènne dans l'apparition de la pneumonie manganique est contesté par LLOYD DAVIES (1950). Exposant à l'inhalation de la poussière de manganèse et administrant ulterieurement des cultures de pneumocoques (par voie respiratoire ou intrapéritonéales) ou des streptocoques, il ne constate pas une susceptibilité plus grande de contracter la pneumonie que les animaux témoins.

Dans l'exposition industrielle de l'organisme humain à l'inhalation de poussières de manganèse, il-y-a deux situations qui peuvent intensifier l'effet agressif du manganèse sur le parenchime pulmonaire. L'une est determinée par les conditions sociales des travailleurs et de ce point de vue nous citerons les suivants faits qui nous paraissent suggestifs:

a) L'incidence la plus accrue de la pneumonie manganique — 61% — a été constatée dans les mines de manganèse Geraes de Brésil. FREISE qui a été pendant 12 ans médecin de ces mines montre en 1931 que les mineurs quoique ayant un horaire de travail de 12—14 heures/jours, le niveau des conditions de vie est si bas, qu'à la fin du mois ils ne reussisent pas a payer leur nourriture et logement. La promiscuité des logements est difficile a décrire. Pour un horaire de travail égal à celui de l'homme, le salaire de la femme est $^1/_2$ et celui des enfants $^1/_4$ de celui des hommes. Des 527 mineurs 46 travailleurs étaient des enfant (26 fillettes et 20 garçons) ayant l'âge moins de 15 ans. 34 femmes travaillaient dans les mines depuis l'âge de 15 ans.

b) L'effet nocif conjugué de la concentration accrue des poussières de manganèse de l'air et de l'abaissement de la resistence naturelle de l'organisme est demontré par le cas quasi-expérimental décrite par VIGLIANI (1937). Un homme de 30 ans pratiquement sain commence a travailler dans une usine d'éléments voltaïques ou se produisait un intense empoussièrage de l'air par le MnO_2. Avant de se engager, il a été 3 mois sans emploi et a mené une vie de privations alimentaires. Après 10 jours de travail, il contacte une pneumonie lobaire bilatérale lethale.

c) RODIER mentionne que parmi les mineurs des mines de manganèse de Maroc on a enregistré en 1947 la morbidité la plus grande par pneumonie manganique: «Cette année-lá fut incontestablement la plus mauvaise. Etant donné les difficultés issues de la guerre, les conditions de l'hygiène tant au point de vue individuel qu'au point de vue habitat étaient déplorables. Un efort fut immédiatement entrepris qui ameliora considérablement l'alimentation, l'habitat, l'hygiène individuelle. Depuis nous n'avons jamais vu sévir avec autant de rigueur ces affections pulmonaires graves».

La deuxième conjoncture qui intensifie l'effet agrésif des poussières de manganèse sur le parenchime pulmonaire est constitué par les lesions pulmonaires inflammatoires aiguës ou chroniques que présentent quelques-uns des mineurs.

a) L. WASSERMANN, M. WASSERMANN et col. (1955) ont demontré expérimentalement que dans le cas de l'existence dans l'organisme d'une foyer inflammatoire nonspecifique ou tuberculeux les zones inflammato-

ires constituent un centre de concentration des particles coloïdales (bleu de trypan administré parenteral).

Nous croyons que dans les conditions d'une exposition inspiratoire cotidiènne aux poussières de manganèse, les mineurs tarés d'une affection inflammatoire bronchique ou plèvro-pulmonaire, concentrent aussi ces particules dans le foyer inflammatoire exacerbant ainsi l'effet irritatif toxique local, ce qui a pour résultat une réaction exudative pneumonique maintes fois pendant leurs stage de travail.

L'enquête de Boubarev effectué chez les doquers d'Odèsse, qui chargeaient les batteaux de minerai de manganèse arrivé de Tschiatursk (U.R.S.S.) montre que 16,2% de ceux qui avaient souffert de pneumonie ont fait la maladie deux fois, 16,2% 3 fois et 3% 4 fois.

Dans nos recherches 21% des mineurs qui ont contracté une pneumonie pendant le stage de mineur ont souffert de pneumonie deux fois et 2% 3—4 fois.

b) Une deuxième catégorie des mineurs ou l'on pose problème d'une receptivité accrue pour la pneumonie manganique est constitué par les manganoconiotiques. Annalysant deux cas de pneumonie lethale survenues chez des mineurs qui présentaient des lésions pneumoconiotiques, Schopper émet l'hypothèse que l'inhalation d'oxyde de manganèse génère l'apparition de la pneumoconiose qui — à son tour — diminue la résistence des poumons envers les processus inflammatoires.

A côté de la receptivité accrue pour les processus inflammatoires des fibroses pulmonaires en général, nous devons tenir compte aussi de l'action toxique générale que le manganèse et le SiO_2 exercent sur les processus imuno-biologiques de l'organisme.

Dans nos recherches, nous avons constaté une certaine différence dans l'incidence de la pneumonie manganique dans les antécédents des mineurs sans fibrose pulmonaire en comparaison avec celle des manganoconiotiques: 18,5% et 29%.

L'évolution clinique de la pneumonie manganique prend un aspect toxique prononcé. Il est possible que le taux élevé de la mortalité soit influencé par les facteurs sociaux antérieurement cités ainsi que par l'existence chez certains de ces malades de lesions manganoconiotiques. Rodier montre que la thérapie antibiotique est souvent inefficace dans la pneumonie manganique. Malgré le fait que même à présent le tableau clinique de cette maladie demeure séver dans les mines étudiées par nous, on n'a pas enregistré aucun décés les dernières années par pneumonie manganique, ce qui nous attribuons au niveau élevé des conditions de vie des mineurs et de l'assistence médicale.

2. L'effett chronique déterminé par l'exposition prolongée des mineurs à l'inhalation des poussières de manganèse est répresenté par l'existence de la manganoconiose. L'image radiologique a un aspect caractéristique

dans le deuxième stade de la maladie: hils augmentés de volume et ramifiés, une intense accentuation du dessin broncho-vasculaires et des nombreux nodules atteignaint les dimensions d'une cendrée, spécialement dans la portion moyenne du poumon. Fréquement on constate des adhérences diafragmatiques et l'épaississement de la plèvre interlobaire.

Cet aspect a été constaté aussi par BÜTTNER et LENZ chez les mineurs des mines de manganèse de Giessen par HAZAN, STANISLAVSKI et col à Nicopol. MACHABELY (1957) constate chez les mineurs des mines de manganèse de Tschiatursk seulement une fibrose diffuse interstitielle.

SUZUKI, NISHIYAMA et coll. ont trouvé 2—3 cas de silicose chez les mineurs des mines de manganèse de Shikoku, Japon.

Les données de la littérature regardant l'ancienneté dans le travail des manganoconiotiques diffèrent entre elles, soit du fait que dans la séiection du lot examiné on a poursuivi l'étude des mineurs ayant une grande ancienneté dans le travail, soit du fait de la différence de la structure chimique des roches exploitées.

HAZAN, STANISLAVSKI et coll., BÜTTNER et LENZ décèlent la manganoconiose chez des mineurs ayant un stage souterrain dépassant 10 ans, MACHABELY chez les mineurs ayant un stage qui dépasse 20 ans. Dans nos recherches 4% des mineurs, avec un stage de 1—5 ans et 10,27% des mineurs avec un stage de 5—10 ans présentent déjà des lesions de manganoconiose stade I.

Le fait que notre enquête a compri presque la totalité des mineurs, nous mène a accorder à ces resultats une importance particulière: elles relèvent — en opposition avec les données de la littérature ci-dessus exposées — la possibilité de l'apparition des lesions fibrotiques pulmonaires après un stage réduit de travail et impose ainsi un contrôle radiographique pulmonaire annuel des mineurs de manganèse.

En ce qui concerne l'évolution clinique MACHABELY (1957) note que des 26 manganoconiotiques qu'elle avait en evidence à Tschiatursk, 13 n'ont pas présenté de phénoménes evolutifs dans une période d'observation de 8—14 ans.

C'est un fait important pour les malades qui depistés à temps quittent le milieu nocif, recoivent la rente d'indemnisation et sont dispensarisés. Cette mesure s'impose à cause des lesions fibrotiques qui réduisent la capacité ventilatoire.

Les résultats des épreuves fonctionnelles respiratoires mettent en évidence la réduction de la capacité respiratoire des mineurs même en l'absence des modifications radiographique. Les mineurs pratiquement sains présentent un abaissement de la V.E.F. de 19% en comparaison avec la valeur de cet indicateur chez un travailleur forestier du même âge et le rapport $\frac{\text{V.E.F.}}{\text{C.V.F.}}$ % diminue de 14%.

La permiabilité bronchique et l'élasticité pulmonaire sont très diminués chez les manganoconiotiques. Les mineurs manganoconiotiques stade II présentent un abaissement de la V.E.F. de 38% et du rapport

$\frac{\text{V. E. F.}}{\text{C.V. F.}}$ % de 36% en comparaison avec les travailleurs forestièrs de même âge.

Dans la lumière des données discutées par Vigliani (1958) dans le problème de la réparation de la silicose, les resultats ci-dessus nous attirent l'attention sur la necessité d'effectuer des preuves fonctionnelles respiratoires à l'examen d'embauche des mineurs et pendant les examens medicaux periodiques, pour déceler à temps la perturbation de la capacité ventilatoire, en comparaison avec l'état fonctionnel pulmonaire établi au moment de l'embauche.

L'abaissement de la capacité ventilatoire chez les mineurs sans lesions pneumoconiotiques, ainsi que l'existence dans cette catégorie d'une incidence de 32% de bronchite chronique et emphysème, plaident pour le caractère professionnel de ces maladies et justifient les droits médico-legaux respectifs.

Les données anatomo-cliniques regardant le substratum morphologique de la manganoconiose sont étudiées seulement dans deux travaux:

Bakradse étudiant les processus verbaux méico-legales des nécropsies effectuées en 1906—1915 chez les mineurs de manganèse de Kaukaz montre que les modifications anatomo-pathologiques constatées chez les manganoconiotiques sont les suivantes: une intense condensation du tissu pulmonaire et la perte totale de l'élasticité pulmonaire. Enlevés de la cage thoracique et mis sur la table de nécropsie, les poumons ont l'aspect d'un corps dur. La couleur des poumons est foncée, presque noir. A l'examen microscopique on constate une importante prolifération du tissu conjonctif et des zones d'atélectasie. Très souvent le tissu pulmonaire subit le remaniement emphysemateux.

Dans les observations cliniques faites sur des mineurs ayant une manganoconiose — t.b.c., Bakradse mentionne que l'induration des poumons et la perte de l'élasticité sont si prononcées, qu'il est presque impossible d'effectuer le pneumothorax therapeutique. Schopper faisant l'autopsie de deux mineurs de Giessen qui ont décédé à la suite d'une pneumonie manganique, mentionne l'existence d'une induration pneumoconiotique des ganglions tracheo-bronchiques.

Ces lésions ont été réproduites expérimentalement sur l'animal par leur exposition à l'inhalation des poussières de mines de manganèse ou bien par inoculation par voie intratrachéale par Zbarskaïa, Dvijkov et Vorontsova, Machabely (1959), Wassermann et Mihail. Du point de vue anatomo-pathologique les modifications pulmonaires sont constituées par une fibrose diffuse interstitielle avec depôt de collagène dans les espaces péribroncho-vasculaires et dans les parois alvéolaires. La présence du SiO_2 en concentration de 12—30% dans le minerai de manganèse a mis le problème de l'étiologie silicotique du processus de fibrose pulmonaire. Mais Machabely a réproduite chez l'animal une fibrose diffuse pulmonaire par administration intratracheale d'oxyde de manganèse chimiquement pur. Le même phénomène a été signalé par Levina et Robacevskaïa.

Dans nos expériences nous avons mis en évidence l'effet fibrogène du MnO_2 pur administré par voie intratracheale ainsi que par voie intrapéritoneale. L'impossibilité de reproduire chez l'animal la fibrose nodulaire est due à la concentration reduite du SiO_2 dans la poussière

des mines de manganèse utilisée pour le travail expérimental. Le fait que dans les conditions de travail dans les mines, nous constatons l'apparition des images fibro-nodulaires chez l'homme, nous l'attribuons au temps prolongé d'exposition à l'inhalation de ces possières, conditions pratiquement impossible a réaliser expérimentalement, car l'animal succombe par pneumonie manganique avant la fin de l'expérience.

MACHABELY décrit l'image radiologique de la manganoconiose de Tschiatursk comme une fibrose interstitielle diffuse et l'examen necroptique des manganoconiotiques de ces mines (BAKRADSE) ne montre pas la présence des formations fibrotiques nodulaires, tandis que Hazan chez les mineurs de Nicopol, BÜTTNER et LENZ chez les mineurs de Giessen et nous mêmes chez les mineurs de Suceava, nous constatons un fibrose diffuse interstitielle et micronodulaire.

Nous croyons pouvoir expliquer ces différences morphologiques par les concentrations accrues de SiO_2 dans les gissements étudiés par HAZAN, BÜTTNER et nous.

La possibilité d'une potentialisation reciproque de ces deux substances fibrogènes doit être envisagée.

3. Le troisième fait que nous soulignons de nos resultats c'est l'intriquation des phénomènes de manganoconiose et de manganisme chez les mineurs, quelques uns ayant en aussi un pneumonie manganique dans leur antécédents.

Une observation similaire e été faite par BÜTTNER et LENZ qui ont trouvé à l'examen des 42 mineurs ayant un stage plus de 10 ans, un pourcentage de 62% manganoconiotiques qui presentaient aussi des phénomènes de manganisme.

Dans l'enquête de HAZAN, STANILAVSKI et col. sur 170 mineurs des mines de manganèse, il décrivent des phénomènes de manganoconiose et de manganisme, mais on ne peut pas se rendre compte si les deux maladies interessaient les mêmes sujets.

Cette intriquation des troubles cliniques sugère l'existence d'un mecanisme pathogenique unique, par lequel les oxydes de manganèse potencés peut-être par le SiO_2, exercent l'effet nocif.

Les faits présenté dans cette note conduisent à deux conclusions d'ordre prophylactique:

1. Dans les exploitations minières de manganèse les concentrations accrues des poussières dans l'air produites pendant le forage et le transport de minerai, constituent un risque toxique grave qui doit être combattu par les principaux moyennes techniques desquelles dispose à présent la securité du travail: le forage humide et la ventilatin mecanique.

2. A l'examen médical d'embauche, l'examen médical périodique et l'activité médicale courente, le medecin doit prendre en considération le terrain individuel du travailleur et des conditions qui peuvent accroître la réceptivité de l'organisme pour la pathologie specifique des mineurs de manganèse.

Les suivantes mesures curativo-prophylactiques deviennent ainsi necessaires:

L'examen médical d'embauche doit comprendre les épreuves de la capacité ventilatoire pulmonaire, l'engagement des tarrés pulmonaires étant contre indiqué.

A la fin du jour de travail, les mineurs doivent prendre un douche, changer l'habit et se reposer $^1/_2$ heure avant de gagner la maison.

La dispensarisation des travailleurs des lieux de travail exposés et de ceux qui ont eu maintes fois de affections respiratoires aigues (eventuelement le changement d'emploi).

Le changement du lieu de travail dans un milieu moins toxique pour les manganoconiotiques stade I et leur dispensarisation.

L'examen radiographique annuel.

Pensionnement des manganoconiotiques stade II.

L'enquête épidémiologique de chaque cas de pneumonie manganique. L'incidence annuel des cas de pneumonie manganique peut constituer und indicateur significatif de l'efficacité de l'appliquation des mesures médico-sanitaires adéquates.

Résumé

L'étude des conditions de travail et de l'état de santé des mineurs du basin minière de manganèse Bazinul Dornelor, région Suceava, Roumanie, a mis en évidence les suivants faits:

1. Les opérations d'extraction minière ont lieu en souterrain et à la surface. La structure chimique des roches consiste en oxydes, carbonats et silicats de manganèse avec 12—30% Mn et 15—35% SiO_2. Quoique les roches sont presque partout infiltrées d'eau, les opérations de forage pneumatique polluent l'atmosphére de la zone de travail par des poussières et notamment: 840 mg/m³ air, avec un contenu de 220 mg Mn/m³ d'air en souterrain et 270 mg/m³ d'air contenant 43 mg Mn/m³ d'air à la surface.

2. L'étude statistique de la morbidité avec perte temporaire de la capacité de travail dans la période 1957—1959 des mines de manganèse, de charbon et d'une entreprise forestière a montré que les indices intensifs de la morbidité ne présentent pas des différences marquées. Du point de vue des indices extensifs, la plus élevée fréquance est détenue par la grippe, les traumatismes et les affections rhumatismales. Il-y-a une différence dans la morbidité par affections respiratoires aiguës. L'incidence de la pneumonie est de 0,36—0,08 pour 100 mineurs de charbon, de 0,78—2,4 pour 100 forestièrs et de 2,6—3,3 pour 100 mineurs de manganèse.

3. L'examen radiologique de 820 mineurs a montré des modifications pulmonaires chez 209 mineurs (25,48%) et notamment:

A. Suspects de manganoconiose: 107 (13,04%) qui présentent l'accentuation du dessin broncho-vasculaire, une sclérose hilaire et périhilaire, discrète réticulation accompagnée d'une très discrète micronodulation.

B. Manganoconiotiques stade I: 48 (5,85%) qui présentent l'intensification des modifications observées pour la catégorie précedente et l'apparition manifeste d'un dessin réticulo-nodulaire accentué.

C. Manganoconiotiques stade II: 20 (2,43%) qui présentent une fibrose diffuse systematisée accompagnée d'une réticulo-nodulation accentuée.

4. 4% des mineurs contracte la manganoconiose après un stage de travail de 1—5 ans et 10,2% des mineurs après un stage de travail de 10—15 ans.

5. Chez 19 mineurs ont a mis évidence l'existence concomitente de la manganoconiose et du manganisme. Les lésions manganoconiotiques stade I sont rencontrées chez des malades qui présentent des lésions neurologiques avancées (stade II du manganisme). 4 de ces malades ont eu des antécedents d'hépatité épidemique et 3 de typhus exanthématique.

6. L'exploration de la capacité ventilatoire pulmonaire met en évidence la diminution de la ventilation pulmonaire de tous les mineurs sous l'influence de l'air pollué par des poussières et des gases. Les manganoconiotiques stade I et II présentent une diminution marquée de la capacité ventilatoire traduite par la diminution du $V.E.F._{1.0}$ et du rapport $\frac{V.E.F.}{C.V.F.}$ %, la valeur du dernier étant de 86—77 chez les forestiers, de 70 pour les mineurs pratiquement sains, 58—57 pour les manganoconiotiques stade I et de 57—50 pour ceux du stade II.

7. On attire l'attention sur l'importance des mesures de prophylaxie par:

a) l'extension de mesures techniques de securité de travail (forage humide et ventilation mecanique),

b) l'appliquation d'un complexe de mesures médico-sanitaires regardant l'examen médical d'embauche, l'examen médical périodique y compris la radiographie pulmonaire, la dispensarisation des sujets travaillant dans les endroits nocifs, le changement du lieu de travail pour les manganoconiotiques stade I et le pensionnement des manganoconiotiques stade II.

Bibliographie

Ansola, J., E. Uiberall et E. Escudero: L'intoxication par le manganèse en Chile. IIe Communication: Aspects cliniques, incapacité et réparation médico-légale. Rev. med. Chile **72**, 311—322 (1944). [En espagnol.]

Baader, E. W.: Die Manganpneumonie. Ärztl. Sachverst. Ztg **43**, 6 (1937).

— Weiteres zur Manganpneumonie. Ärztl. Sachverst.-Ztg. **45**, 20 (1939).

Baader, E. W.: Gewerbekrankheiten. Klinische Grundlagen der 40 meldepflichtigen Berufskrankheiten. München u. Berlin 1954.
— Erkrankungen durch Mangan. Osaka City med. J. **5**, 121—128 (1959).
Barkradze, Z. I.: La manganoconiose et la contreindication du pneumothorax. Vop. Tuberculoza 63—66 (1931). [En russe.]
Bubarev, A.: Gig. Truda i tecn. Bezop. **6**, 85 (1931). Cité par Baader 1937.
Büttner, H. E., u. E. Lenz: Über die Möglichkeit von Manganschäden im Braunsteinbergwerk. Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. **7**, 672—684 (1937).
Dantin Gallego, J.: L'Hygiène et la pathologie dans le travail avec le manganèse. Publ. Inst. Nac. de Prevision Madrid 1935. [En espagnol.]
Dvijkov, P. P.: Problèmes de la pathogènese de la silicose. Gig. i Sanit. **9**, 26—32 (1954). [En russe.]
Ehrismann, O.: Untersuchungen über die Aufnahme von Staub durch die Atemwege. Z. Hyg. Infekt.-Kr. **117**, 662—678 (1936).
Freise, F. W.: Berufskrankheiten von Manganerz-Bergleuten und Verladern. Beobachtungen aus brasilianischen Betrieben. Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. **4**, 1—13 (1953).
Gandevia, B., and Hugh Jones: Terminology for measurement of ventilatory capacity. Thorax **12**, 290—293 (1957).
Giubileo, M., et R. Ricciardi-Pollini: Les pneumopathies chimiques. Rass. Med. industr. **23**, 197—220 (1954). [En italien.].
Hazan, G. L., I. M. Stanislavski, I. V. Vasilenko, L. V. Hijniakova, L. v. Baranenko, V. N. Kurepov, Z. F. Nestrugina, A. B. Nerubenko et V. P. Protopopova: Conditions de travail et état de santé des mineurs des mines de manganèse de Nicopol. Vrachebnoe Delo **3**, 287—292 (1956). [En russe.]
Herodinashtchvili, A. Z., et B. V. Mtchelishvili: La morbidité à incapacité temporaire de travail chez les mineurs du trust „Tschiaturimarganerts". Les mesures pour son abaissement. Inst. Gig. Truda „N. I. Mahviladze". Tbilisi. Sbornik Trudov **6**, 31—40 (1959). [En russe.]
Jötten, K. W., H. Reploh u. G. Hegemann: Experimentelle Untersuchungen über die Manganpneumonie und ihre Beziehungen zur Thomasschlackenpneumonie. Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. **9**, 314 (1939).
Kvantchahadze, G. S., I. B. Dandurov, K. E. Ketiladze, G. G. Tchintchialadze et M. E. Kurasvili: Sur le problème du risque de la silicose dans les mines de manganèse de Tschiaturi. Inst. Gig. Truda „N. I. Mahviladze". Tbilisi. Sbornik Trudov **6**, 25—27 (1959). [En russe.]
Levina, E. N., et E. G. Robatchevskaia: Les modificatios du tissu pulmonaire consécutives à l'administration intratrachéale des oxides de manganèse. Gig. i Sanit. **1**, 25—28 (1955). [En russe.]
Lloyd Davies, T. A., and H. E. Harding: Manganese pneumonitis. Further clinical and experimental observations. Brit. J. industr. Med. **6**, 82—90 (1949).
— — Beryllium granulomata in the lungs of rats. Brit. J. industr. Med. **7**,70 (1950).
Marchand, M.: Pneumopathies professionnelles non sclerogènes. Essai de classification. XII^{e} Congrès Int. Méd. du Travail. Helsinski **1**, 157—191 (1957).
Machabely, M. E.: Sur le problème de la manganoconiose. Gig. i. Sanit. **4**, 29—33 (1957). [En russe.]
— E. G. Gdzelidze, T. A. Kakulia et M. N. Tsereteli: Le rôle du manganèse dans le développement de la pneumoconiose. Inst. Gig. Truda „N. I. Mahviladze". Tbilisi. Sbornik Trudov **6**, 28—30 (1959). [En russe.]
Nazif, M.: J. Egypt publ. Hlth. Ass. 10 (1936). Cité par Baader.
Peñalver, R. B., et M. J. Caturla: La pathologie du manganèse. Union Amer. Med. Trabajo (1956). [En espagnol.]

Prosperi, G., et C. Barsi: Sur la pathologie des travailleurs du manganèse. Rass. Med. industr. **23**, 316—320 (1954). [En italien.]
Rodier, J.: Le manganisme au Maroc. Maroc méd. **395**, 429—454 (1958).
Schopper, W.: Über Lungenentzündungen bei Braunsteinbergarbeitern. Arch. Hyg. (Berl.) **104**, 175 (1930).
Schüler, P., H. Oyanguren, V., Maturana, A. Valenzuela, E. Cruz, V. Plaza, E. Schmidt and R. Haddad: Manganese poisoning. Industr. Med. Surg. **26**, 167—173 (1957).
Suzuki, Y., K. Nishiama, M. Doi, T. Hirose and H. Shibata: Studies on chronic manganese poisoning. Tokushima J. exp. Med. **7**, 124 (1960).
Thiis-Evensen: Cité par Baader 1937.
Vigliani, E. C.: Y-a-t-il une pneumonnie manganique? Collona delle Publicazioni degli Instit. Med. Industr. E. N. P. I. **15**, 1—8 (1937). [En italien.]
— La réparation de la silicose. R. ap. Journées Méd. — Sociales Européenes. Mars 1958. Arch. Mal. prof. **19**, 521—527 (1958).
Wassermann, L., M. Wassermann, D. Klinger, L. Gavrilita, R. Mocranschi, B. Schvartz, O. Popescu et M. Ciofu: Recherches expérimentales préliminaires dans l'étude de la pathogénie des pneumoconioses. Bull. Ses. St. Inst. med. Iassy 83—91 (1955). [En roumain.]
Wassermann, M., et G. Mihail: Réproduction expérimentale de la manganoconiose. Travail non publié.
Zbarskaïa, L. I.: Les poussières des mines de manganèse et leur influence sur les poumons. Diss. Dnepropetrovsk 1951. Cité par Hazan. [En russe.]
Zerenko: Cité par Baader 1937.

Prof. Ag. M. Wassermann,
The Hebrew University, Hadassah Medical School, Jerusalem (Israel),

Dr. Georgeta Mihail,
Chef de laboratoire. Institut d'Hygiène et Santé Publique R.P.R.,
Filiale de Iassy, Section Hygiène du Travail, Iassy (Roumanie)

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene 18, 658—697 (1961)

Institut d'Hygiène et Santé Publique R.P.R., Filiale de Iassy,
Section Hygiène du Travail

Recherches concernant la pathologie professionnelle des mineurs des mines de manganèse

II. Épidémiologie de l'intoxication chronique par manganèse chez les mineurs des mines de manganèse

Par

M. Wassermann et G. Mihail, Iassy

(Manuscrit reçu le 30. Août 1961)

L'épidémiologie de l'intoxication chronique à manganèse a une évolution historique à laquelle l'état actuel des connaissances médicales tende a imprimer de nouveaux aspects caractéristiques.

Jusqu'en 1837 le manganèse fut considéré un metal inofensif pour la santé de l'homme. A la dite époque Couper-Glasgow se basant sur les troubles préséntes par 5 travailleurs d'une moulin de pyrolusite fait un remarquable description clinique de la maladie et émette l'opinion que le manganèse peut provoquer une maladie similaire à la paralisie agitante. Ces observations tombent dans l'oublie pour que en 1901 von Jaksch-Prague et Embden-Hamburg, redecouvrissent la maladie décrivant respectivement 3 et 4 cas de manganisme.

D'après la statistique de Voss, le nombre des cas de manganisme connus dans la littérature médicale jusqu'en 1935 était de 152, les sources de la maladie étant les moulins de minerai de manganèse, les fabriques d'éléments voltaïques, l'industrie sidérurgique. Jusqu-à cette date on ne mentionne nul part l'existence de la maladie chez les mineurs de mines de manganèse. (Schlockow a décrit en 1879, 40—50 cas de trouble de la marche chez les mineurs de mines de zinc de Silesie Superieur, qu'il considerait „eigenartiges Rückenmarksleiden der Zinkhüttenarbeiter". On croît à présent que c'était des cas de manganisme provoqués par l'inhalation de poussières de manganèse qui existent en grande quantité dans le minerai de zinc de ces mines ou par l'inhalation de vapeurs de manganèse pendant la fonte du zinc.)

C'est en 1935 que Dantin Gallego a décrit pour la première fois dans la littérature médicale l'existence de l'intoxication chronique par le manganèse parmi les mineurs des mines de manganèse. Il a publié (1935 et 1944) l'observation des 2 cas de manganisme dépistés pendant ses recherches effectuées chez les mineurs des mines de manganèse de Huelva (Espagne). Une année plus tard Nazif; Scander et Sallam décrivent 26 cas de manganisme parmi les mineurs de Sinaï (Egypte), confirmés par Baader (1939 et 1959) la même année — 1936 — pendant son voyage d'études en Afrique. A cette occasion Baader a depisté quelques cas de manganisme minière en Maroc.

Toujours en 1936 Büttner et Lenz examinant un groupe de mineurs avec une ancienneté dans le travail dépassant 20 années, qui travaillaient dans les mines de manganèse de Gießen (Allemagne) trouvent 11 cas de manganisme — forme legère — et un cas de manganisme manifeste. Dans le même groupe de mineurs ils trouvent 38 manganosilicotiques.

Dans les années suivantes a lieu une intensification des travaux d'extraction de manganèse imposée par les necessités de l'économie de guerre et par le developpement — d'après la guerre — de l'industrie sidérurgique.

C'est ainsi qu'on a introduit et/ou on a extendu le forage pneumatique dans les travaux minières et qu'est augmenté le nombre des mineurs. Depuis lors les travaux minières deviennent la source principale de production des intoxications chroniques à manganèse avec une incidence qui ôte cette maladie du cadre des rarités médicales et fait d'elle une entité courente de la morbidité des mineurs des mines de manganèse.

En effet, en 1943 Ansola, Uiberall et Escudero (1944) décrivent 64 cas de manganisme chez les mineurs d'Antofagasta (Chile) et signalent l'existence probable d'onze cas de plus. Un aspect spécial du matériel clinique étudié par ces auteurs, c'est l'association du syndrome extra-pyramidal aux troubles psychiques (hyperkinésie psychomotrice, impulsivité et euphorie).

Schüler, Oyanguren et coll. montrent que l'introduction du forage pneumatique à la mine de manganèse de Coquimbo (Chile) en 1953 a provoquée de si grandes ravages du point de vue du manganisme, qu'après trois mois d'appliquation du nouveau procédé on est revenu au forage manuel à cause du manque de l'eau dans cette region. Examinant en 1957, 83 mineurs de cette mine qui avaient un stage avancé de travail, Schüler et coll. trouvent 15 cas de manganisme.

Dans une enquête de 1947 dans les mines de manganèse de Maroc, Rodier (1950) trouve 28 cas typiques de mangisme sur 257 mineurs examinés.

Entre 1951—1958 on a declaré dans les mêmes mines 223 cas de manganisme, desquels 158 sont survenus chez les perforateurs pneumatiques: Rodier (1958).

En 1958 Ritter (1958) décrit 9 cas de manganisme dans la mine Idikel-Tafraout (Maroc) qui ont atteint la période d'état de la maladie après une evolution de 6—8 mois.

En Cuba les recherches commencées par Avila et Peñalver (1953) ont mené à la dépistation en 1952 dans une seule mine — Charco Redondo — de 120 cas de manganisme. Dans des recherches ultérieures Peñalver (1955) et Caturla (1956) ont dépisté des nouveaux cas de manganisme parmi les mineurs de ce pays. Lancis et Peñalver furent les premiers qui appliquerent la thérapie avec Ca EDTA dans le manganisme.

En Italie, Prosperi et Barsi — 1954 — investigant la morbidité des mineurs d'une mine de pyrolusite de Toscane, on ne leur a signalé nul cas de manganisme, fait que ces auteurs atribuent à l'humidité accrue des gissements minières qui reduit le risque de l'inhalation des poussières.

En Mexique, Roldán — 1954 — dans une enquête effectué sur 151 mineurs, a depisté 12 cas de manganisme (7,94%) après avoir mis le premier diagnostique de manganisme de ce pays — 1953 — à un mineur perforateur qui travaillait dans une autre mine.

Les cas sont survenus chez des jeunes travailleurs (22—35 ans) ayant une ancienneté dans le travail de 1—2 ans et un horaire de travail de 12—16 heures/jour. Le tableau clinique se caractérise par l'association des phénomènes d'excitation psychomotrice à des troubles extra-pyramidaux typiques pour le mangynisme.

En Japon, Suzuki, Nishiyama et coll. à la suite de plusieures enquêtes effectuées sur un total de 237 mineurs travaillant dans les mines de manganèse I et K, de al région Shikoku, dans la période 1950—1959, ont pu constater chez 30% des mineurs, des tremblements du trone et des extremités, micrographie, troubles de la marche ou de la coordination des mouvements et surtout des troubles subjectives. Dans cette période de surveillance des mineurs, les auteurs ont constaté la progression des troubles cliniques.

En URSS les recherches effectués dans les mines de manganèse de Tschiatursk par Saradjvili en 1946 et par Ruhadze en 1953 n'ont pas trouvé des cas de manganisme minière. Mais deux années plus tard, Kavtasi et Gratianskaia examinant 972 mineurs de ces mines, trouvent 39 cas de manganisme.

Tableau 1. *L'incidence du manganisme chez les mineurs des mines de manganèse*

Auteur	Siège des mines	Année de l'enquête ou de la publication des recherches	Nombre de mineurs examinés	Nombre de mineurs à manganisme	%	Observations
SCHLOCKOW	Oberschlesien, Allemagne	1879		40—50		Ces mines contiennent des grissements de zinc et de manganèse. Le diagnostique de manganisme a été récemment attribué au cas que SCHLOKOW les considerés intoxiqués par le zinc
DANTIN, GALLEGO	Huelva, Espagne	1935	65	2	3	
NAZIF, SCANDER et SALLAM	Sinai, Egypte	1936		26		
BAADER	Sinai, Egypte	1936				BAADER a confirmé les cas de manganisme depistés par les auteurs egyptiens et au cours du même voyage en Afrique a depisté quelques cas de manganisme chez les mineurs des mines de manganèse de Maroc
BAADER	Maroc	1936		26		
BÜTTNER et LENZ	Gießen, Allemagne	1936	44	12		Le lot des sujets examinés a été constitué par des mineurs ayant un stage de travail depassant 10 années. Ces auteurs ont aussi décrit la présence de la manganoconiose et la pneumonie manganique dans la pathologie de ces mineurs (voir la Ie Note). Plus 11 cas probables
ANSOLA, UIBERALL et ESCUDERO	Antofagasta, Chile	1943		64		
RODIER	Bou Arfa, Idikel, Maroc	1949	257	28	10,9	
WASSERMANN, VOICULESCU et al.	Suceava, Roumanie	1949—1950	576	10		
SARADJVILI	Tschiaturi, URSS	1946		0		
AVILA et PEŠALVER	Charco, Redondo, Cube	1952		120		
RUHADZE	Tschiaturi, URSS	1953		0		
PROSPERI et BARSI	Toscana, Italie	1954		0		Les auteurs expliquent l'absence des cas de manganisme par l'intense infiltration hydrique des gissements minières
ROLDÁN	Mexique	1954	151	12	7,94	Un autre cas a été diagnostiqué par le même auteur chez un perforateur qui travaillait das une autre mine
KAVTASI et GRATIANSKAIA	Tschiaturi, URSS	1955—1956	972	39	4,01	

SUZUKI, NISHIYAMA et coll.	Shikoku, Japan	1950—1959	237			30% des mineurs examinés présentent des tremblements du tronc, et des extrémités, micrographie, troubles de la marche ou de la coordination des mouvements et surtout des troubles subjectives. Dans la période de surveillance des mineurs (1950—1959) les auteurs ont constaté la progression des troubles cliniques
HAZAN, STANISLAVSKI et coll.	Nicopol, URSS	1956	170	39		$^3/_4$ des mineurs examinés ont un stage de travail qui dépasse 10 années. Ces 39 mineurs présentent des troubles du s.n.c. qui varient du syndrome asthéno-végétatif jusqu'à syndrome extrapyramidal. 40 autres mineurs présentent des troubles du s.n. périphérique. Ces auteurs ont aussi décrit la présence de la manganoconiose et la pneumonie manganique dans la pathologie de ces mineurs (voir I-e note)
SCHÜLER, OYANGUREN et coll.	Coquimbo, Chile	1957	83	13		Le lot des sujets examinés a été constitué par les mineurs ayant un haut degré d'exposition toxique et par ceux qui accusaient des troubles cliniques suspects de manganisme
ROBIER	Bou Arfa, Tiouine, Imini, Idikel, Maroc	1958		223		158 cas de manganisme ont survenus chez les perforateurs
RITTER	Idikel, Tafraout, Maroc	1958	145	9	6,2	
WASSERMANN et MIHAIL	Suceava, Roumanie	1958	827	59	7,13	Ces auteurs ont aussi décrit la présence de la manganoconiose et pneumonie manganique dans la pathologie de ces mineurs (voir I-e) note

À Nicopol (URSS), HAZAN, STANISLAVSKI et coll. examinent en 1956, 170 mineurs ($^3/_4$ de ceux-ci ayant une ancienneté dans le travail de plus de 10 ans) et trouvent 39 cas de maladies du système nerveux central (du syndrome asthénovégétatif jusqu'au syndrome extrapyramidale) et 40 cas de maladies du système nerveux périphérique (radiculite sacrolombaire surtout). Dans le même groupe de 170 mineurs, HAZAN et coll. ont depisté 21 cas de manganoconiose en diverses stades.

En Roumanie, les recherches effectuées par nous (WASSERMANN et coll. 1954) en 1949—1950 dans les mines de Suceava sur 576 mineurs ont mis en évidence 10 cas de manganisme manifeste et l'existence chez 53% des mineurs de symptômes neurologiques légers, isolés ou associés.

La revue de ces données de la littérature que nous synthétisons dans le tableau I soutienne l'opinion de BAADER (1959) que la technologie actuelle de l'extraction du minerai de manganèse place l'industrie minière dans le première ligne des sources du manganisme et tende a compliquer cette pathologie par l'intriquation des lésions neurologiques avec des lesions pulmonaires fibrotiques et inflammatoires.

Les conditions technologiques actuelles (intensification des travaux extractives et augmentation du nombre des mineurs) imposent une attention accrue envers le dépistage précoce du manganisme minière. De ce point de vue nous nous proposons de discuter les resultats des études effectuées par nous sur le manganisme des mineurs des mines de manganèse de Roumanie.

Les données présentées dans ce travail regardent les travailleurs des mines de manganèse de Succava. Depuis 1949 cette collectivité minière a été sous notre observation médicale pendant laquelle ont été effectuées de nombreuses enquêtes concernant l'examen hygiènico-sanitaire des conditions de travail et l'état de santé des mineurs. Cette activité médicale a eu pour résultats l'appliquation de mesures pratiques importantes pour l'amélioration des conditions de travail et de l'état de santé des mineurs. Dans ce travail nous présentons les résultats des enquêtes effectuées en 1949—1950 et 1957—1958, en ce qui concerne les troubles neurologiques des ces mineurs. Les conditions de travail et les données de milieu ont été exposés par nous dans la première Note de ce travail (I. La pathologie pulmonaire specifique des mineurs des mines de manganèse).

Resultats

1. L'enquête de 1949—1950

576 mineurs ont été examinés. Cette enquête relève l'existence de deux groupes de troubles neurologiques (Wassemrmann et coll. 1954):

1. Groupe de mineurs présentant des troubles piramidaux et cerebeleux qui traduisent l'intoxication chronique à manganèse. Ces troubles ont été présents chez 1,7% des mineurs examinès. Nous présentons en résumé ces observations:

Observation 1. — I. A. âgé de 65 ans, avec un stage de travail de plus de 40 ans.

Ex. neurologique: legère rigidité du corps. Equilibre statique maintenue seulement par l'aggrandissement de la base de soutenance. Pulsions en tous les senses. La marche est rigide, la motilité active est diminué aux membres supérieurs et inférieurs. Le tonus musculaire est accrue, spécialement à droite. De même, de signe de Noïca. Tremblements statiques et intentionnels, troubles de la coordination des mouvements, surtout à droite, adiadococinésie et asynergie. Les réflexes ostéo-tendineux diminués. La sensibilité superficielle et vibratoire sont diminuées, sutout à droit. Secuses nystagmiformes dans le regarde latérale droit. La parole est scandée. Le malade situe le début de ces phénomènes treize ans auparavant. On remarque une micrographie nette; l'écriture est tremblè. En résumé: un hémisyndrome cérébelo-extrapyramidale droit.

Observation 2. — I. I. âgé de 70 ans, ayant un stage de travail de plus de 40 ans.

Examen neurologique: Legères antéro et rètropulsions, la diminution de la force musculaire pour tous les segments des membres supérieurs et inférieurs, troubles de la coordination des mouvements, tremblements intentionnels dans les épreuves indice — nez, adiadococinésie. Hypertonie des membres droits. Tremblements statiques au niveau des doigts, de petite amplitude auxquels s'ajoutent — de temps en temps — des mouvements pseudochoreiques un peu plus amples, des douleurs à la compressions des muscles des jambes. Les points sur et sous orbitaires sont douloureux. Hypersalivation et hipersudoration. En résumé: un syndrome extrapyramidale.

Observation 3. — V. V. âgé de 54 ans, stage de travail 13 ans. Antécédents: pléurite.

Examen neurologique: légère rigidité du corps avec le manque des mouvements associés des membres supérieurs. Limitation de la motilité active (amplitude et force) des membres supérieurs. Le tonus musculaire accru. Le signe de la roue dentée présent bilatéral, plus intense à droite. Le signe de Noïca présent bilateral. Transpiration nocturne, voix nasonante. En résumé: léger syndrome extrapyramidal.

Observation 4. — I. N., âgé de 59 ans; stage de travail de plus de 40 ans.

Examen neurologique: une légère atitude rigide pendant la marche, avec le manque des mouvements associés. La mimique du visage très réduite. On remarque de petites contractions musculaires au niveau du visage. Légère anisocorie (les réflèxes pupilaires sont normaux). Hypoacousie droite. En résumé: un parkinsonisme discret.

Observation 5. — U. V., âgé de 41 ans; stage de travail 10 ans.

Examen neurologique: des tremblements intentionnels dans l'épreuve indice — nez, surtout à droite. Hypertonie et signe de la roue dentée à droite. Le signe de Noïca présent. Tremblements statiques, plus accentués à droite. Les réflèxes rotuliens et achiliènes sont vifs. Les réflèxes de posture sont absents. La capacité de travail n'est pas altérée et les accuses subjectives no sont pas accentuées. En résumé: léger hémisyndrome cérébello-extrapyramidal droite.

Ce malade fut réexaminé en 1958. A l'état clinique constaté en 1949 s'ajoutent maintenant les réflèxes de posture accentués, mais l'état général du malade n'est pas modifié.

Observation 6. — G. P., âgé de 46 ans, stage de travail 10 ans.

Examen neurologique: légère inexpressivité du facies, tremblements intentionnels, ébauche du signe de la roue dentée et de Noïca à droite. Tremblements statiques des deux membres supérieurs, plus accéntués à gauche. Les réflèxes ostéotendineux sont accentués. Le langage monotone, légèrement scandé, léger rire spasmodique. En résumé: syndrome cérébello-extrapyramidale.

Observation 7. — H. F., âgé de 22 ans. Stage de travail 6 ans.

Examen neurologique: légère rigidité du membre inférieur gauche pendant la marche. Le signe de Noïca présent bilatéral, surtout à droite. On remarque des tremblements statiques des doigts — plus accentués à droite — et des tremblements intentionnels. Les réflèxes ostéo-tendineux sont exagerés. Nystagmus latéral dans le regard latéral. En résumé: un syndrome cérébello-extrapyramidale.

Observation 8. — O. P., âgé de 47 ans. Stage de travail 12 ans.

Examen neurologique: adiadococinésie, bradycinésie, tremblements statiques des doigts. En résumé: un discret syndrome cérébello-extrapyramidale.

Observation 9. — A. S., âgé de 41 ans, stage de travail 2 ans.

Examen neurologique: hypertonie discrète, signe de Noïca bilatéral, fines tremblements des doigts. En résumé: esquisse de syndrome extrapyramidale.

Observation 10. — N. A., âgé de 20 ans. Stage de travail de 2 ans.

Examen neurologique: légère adiadococinésie, le tonus musculaire accru à droite. Des tremblements statiques discrets bilateraux, aux doigts, tremblements intentionnels nets à la maine droite. En résumé: léger hemisyndrome cerebello-extrapyramidale.

2. Groupe de mineurs présentant des symptômes isolés ou groupés. Ce groupe est constitué par 51% des mineurs. La qualité et l'incidence de ces symptômes (raporté au nombre des mineurs examinés) sont les suivantes (Tableau 2).

Tableau 2. *Enquête médicale de 1949—1950. Qualité et incidence des symptômes neurologiques existant isolés ou associés deux à trois chez les mineurs des mines de manganèse*

Symptôme neurologique	Nr. des mineurs	% au nombre des mineurs examinés	Symptômes, considerés 100%. Incidence de leurs variations
Tremblements	92	15,9	Tremblements statiques 67,5 Tremblements kinétiques 67,5 Tremblements stato-kinetiques 24
Nystagmus	30	5,3	Nystagmus unilatéral 33 Nystagmus bilatéral 67 En 18% des cas, le nystagmus été net, les autres présentaient de sécouses nystagmiformes
Hypertonie	17	2,9	Signe de la roue dentée on augmentation du tonus musculaire
Signe de Noïca	56	9,8	Symptôme évident 55 Symptôme esquissé uni- ou bilatéral 45
Réflexes ostéo-tendineux	161	27,9	Réflexes exagérés 87,2 Reflexes diminués 10 Reflexes abolis 2,8
Transpiration	11	1,9	
Salivation	7	1,3	
Douleurs spontanes	89	15,5	Douleurs des membres supérieurs 6,5 Douleurs des membres inférieurs 37 Douleurs toracaux 14,5 Douleurs abdominales 42
Douleurs á la compression des masses musculaires	8	1,4	
Troubles de la sensibilité objective	8	1,4	Hypoestésie pour toutes les modalites de sensibilité superficielle et profonde
Troubles du sommeil	9	1,6	Insomnie 67 Somnolence 33
Troubles sexuales	23	3,9	

II. L'enquête de 1957—1958

827 mineurs travaillant au souterrain, à surface, aux fours de friture, au moulin et au transport du minerai, ont été examinés en collaboration avec G. PENDEFUNDA, A. SOLOMONOVICI, M. MERLING. La distribution des sujets par rapport à l'âge et à l'ancienneté dans le travail est présentée dans le Tableau 3.

Tableau 3. *Distribution des mineurs examinés par rapport a l'âge et le stage de travail*

Groupe d'âge	N	%	Ancienneté dans le travail. Années	N	%
—20	84	10,15	0—1	205	24,78
20—29	428	51,71	1—3	247	29,86
30—39	184	22,24	3—5	143	17,29
40—49	88	10,64	5—10	144	17,41
+50	43	4,19	+10	88	10,64
Total	827	100	Total	827	100

Résultat de l'examen clinique

Suivant la qualité et le groupement des troubles neurologiques constatés chez ces sujets, cette enquête a mis en évidence l'existence de trois catégories de troubles cliniques.

I. Mineurs présentant l'intoxication chronique à manganèse: 59 cas (7,1% des mineurs).

II. Mineurs suspects d'intoxication chronique à manganèse: 22 cas (2,7% des mineurs).

Tableau 4. *Enquête médicale de 1957—1958. Qualité et incidence des troubles neurologiques depistés chez les mineurs présentant l'intoxication chronique a manganèse*

Symptôme	Nombre des cas	% au nombre des cas de manganisme	Observations
Troubles subjectifs			
Céphalée	41	69,4	Céphalée légère et passagère au début de la maladie, intense et permanente plus tard devenant quelquefois insupportable
Vertiges	23	38,9	Les vertiges accompagnaient la céphalée pendant le travail qui impliquait des efforts physiques importants
Asthénie physique	45	76,2	L'asthénie se manifeste tant pour le travail professionnel que pour celui domestique. Cette asthénie est en contrast avec l'état générale physique des malades, qui est satisfaisante
Douleurs diffuse	32	54,2	
Douleurs des membres	19		Le plus fréquent les douleurs sont localisées aux membres inférieurs (sensation de crampe dans les muscles des jambes) et déterminent la marche difficile
Paresthésies	23	38,4	Intermitents ou permanents avec intensités variables. Quelquefois elles accompagnent les douleurs diffuses
Bradypsychie	15	25,4	Etat de dépression psychique avec indifférence au monde exterieur
Troubles de la mémoire	11	18,6	
Troubles du sommeil	18	30,5	Surtout insomnies
Asthénie sexuelle	13	22,2	
Troubles objectifs			
Tremblements	32	54,2	Chez quelques uns des cas les tremblements statokinetiques des membres étaient assez intenses, determinant des difficultés dans l'accomplissement du travail ou dans la marche
Transpirations Hypersalivation	22	37,2	Surtout nocturnes
Hypertonie plastique	34	57,6	Localisée surtout aux muscles des membres sup. et inf. Lorsque la hypertonie est généralisée, elle détermine la rigidité du corps
Troubles de la marche	11	18,6	Le «pas de coq» — a été constaté chez un seul malade
Modification du visage (facies figé)	27	45,7	Divers degrés
Diminution et lenteur des mouvements actifs	20	33,8	Initial la bradycinésie est limitée seulement aux mouvements d'association, puis elle se généralise à toute sorte des mouvements
Troubles du langage	19	32,2	Langage monotone, exemte d'inflexions, chuchoté. Bradylalie das la majorité des cas. Dans quelques cas le langage été sacadé, explosif
Troubles de coordination	15	25,4	Tremblements intentionnels, hypermétrie, dis- et adiadococinésie, Romberg positiv. Pulsions du corps (antéro, rétro et latéro)
Modifications des réflexes osteo-tendineux	11	18,6	Dans la majorité des cas, accentuation des réflexes. Chez deux cas on a constaté une hyperreflectivité très accrue, avec tendence à pendulation
Réflexes axiales	4	6,7	
Roue dentée	32	54,2	
Signe de Noïca	27	45,7	
Réflexes de posture exagérés	26	44,1	

III. Mineurs présentant d'autres troubles neurologiques: 105 sac (12,7% mineurs).

Les troubles neurologiques trouvés chez les malades avec intoxication chronique à manganèse sont présentés dans le Tableau 4.

Par rapport à leurs état clinique, nous avons classifié les malades appartenant à la I-ère catégorie dans les suivants trois stades:

Stade A. Syndrome asthéno-végétatif: 20 sujets (2,4% mineurs).

Stade B. Syndrome extrapyramidal frust associé aux phènoméns asthéno-végétatifs: 18 sujets (2,1 mineurs).

Stade C. Syndrome extrapyramidal manifest associé ou non à des phénomèns cerebelleux asthéno-végétativs, etc.: 21 sujets (2,5% mineurs).

La qualité et la fréquence des troubles neurologiques correspondant à chacun de ces stades sont présentées dans le Tableau 5.

Tableau 5. *Quantité et fréquence des troubles neurologiques correspondant aux stades A, B, C, de l'intoxication chronique a manganèse*

Symptôme	Stade A. Syndrome asthéno-végétatif. 20 cas		Stade B. Syndrome extra-pyramidal frust associé aux phén. astheno-végetatifs. 18 cas		Stade C. Syndrome extra-pyramidal manifest ± phén. cerebelleux et astheno-végetatifs 21 cas	
	Nombre de cas	%	Nombre de cas	%	Nombre de cas	%
Asthenie physique	17	85,00	13	72,22	15	71,42
Céphalée	15	75,00	10	55,55	16	76,19
Vertiges	9	45,00	5	27,77	9	42,85
Troubles de sommeil	7	35,00	5	27,77	6	14,28
Troubles de la memoire	3	15,00	3	16,66	5	23,80
Dépression psychique	4	20,00	3	16,66	8	38,09
Douleurs diffuses	13	65,00	6	33,33	13	61,90
Douleurs des membres	5	25,00	2	11,11	12	57,14
Paresthésies	8	40,00	6	33,33	9	42,85
Asthenie sexuale	5	25,00	2	11,11	6	14,28
Transpiration accentuée	5	25,00	3	16,66	14	66,66
Tremblements stato-kinetiques	7	35,00	9	50,00	16	76,19
Hypertonie musculaire	4	20,00	11	61,11	19	90,47
Modifications du facies	—	—	10	55,55	17	80,95
Roue dentée	4	20,00	13	72,22	15	71,42
Signe de Nolca	2	10,00	8	44,44	17	80,95
Réflexes de posture exagérés	2	10,00	8	44,44	16	76,19
Bradycinésie	—	—	3	16,66	10	47,61
Modifications du langage	—	—	7	38,88	12	57,14
Troubles de marche	—	—	3	16,66	8	38,09
Modifications des réflexes O.T.	1	5,00	3	16,66	7	33,33
Réflexes axiales	1	5,00	1	5,55	2	9,52
Phénomènes cerebelleux	1	5,00	4	22,22	10	47,61

Le début et l'évolution de l'intoxication chronique à manganèse chez les mineurs observés par nous, ont étaient insidieux et lente, à l'exception d'un seul cas (Cas 9) où la maladie s'est installée rapidement et a progressée vite vers une incapacité totale de travail.

En ce qui concerne le stage de travail des malades, notre enquête met en évidence une gamme assez variée d'exposition: une jusqu-à 20 années, avec une valeur moyenne de $8^1/_2$ années. Conformement au

données présentées dans le Tableau 6 la majorité des cas (71,5%) est survenue chez des mineurs ayant une ancienneté dans le travail jusqu-à 10 années (23 malades, 38,9% des cas). Par rapport au nombre total des mineurs l'incidence du manganisme est de 2,05% pour les mineurs ayant un stage de travail jusqu-à 5 ans; de 15,9% pour les mineurs avec un stage de travail de 5—10 ans et de 21,6% pour ceux avec un stage dépassant 10 ans.

En ce qui concerne l'incidence de l'intoxication manganique par rapport à l'âge des mineurs, les données sont présentés dans le tableau 7.

L'incidence la plus accrue du manganisme s'observe chez le groupe d'âge de 40—49 années: 17,04%. Nous trouvons une incidence diminuée (11,6%) pour les mineurs dont l'âge dépasse 50 années a cause du fait qu'à cette âge beaucoup d'entre eux quittent le travail dans la mine.

C'est n'est pas l'âge qui donne une plus grande incidence du manganisme. C'est vrai que ce groupe a eu une plus longue exposition au toxique, mais on doit envisager aussi la coïncidence avec la période de l'introduction du forage pneumatique.

Nous présentons plus bas quelques exemples des cas correspondants aux trois stades de l'intoxication chronique à manganèse.

Cas d'intoxication chronique à manganèse, stade A

Cas 1. P. T., mineur âgé de 46 années, 10 années stage de travail. Troubles subjectives: asthénie marquée, cephalée frontale, vertiges, douleur diffuses, troubles de sommeil, paresthésies plus accentuées au membre

Tableau 6. *L'incidence du manganisme minière par rapport à l'ancienneté de travail*

Les pourcentages sont calculés aux nombre des mineurs appartenant à la groupe respective d'ancienneté de travail.

Catégorie de la maladie	Stade de la maladie	Stage de travail. (Années)															
		—1		1—3		3—5		5—10		10—15		15—20		+20		Total	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Intoxication chronique à manganèse	Syndr. asth. vég.	—	—	2	0,80	3	2,09	10	6,94	3	6,52	2	18,18	—	—	20	2,48
	Syndr. extrapyr. frust. . .	1	0,48	4	1,61	2	1,39	6	4,16	5	10,86	—	—	—	—	18	2,17
	Syndr. extrapyr. manifest.	1	0,48	1	0,40	3	2,09	7	4,86	7	15,21	1	9,09	1	8,33	21	2,53
	Total	2	0,97	7	2,83	8	5,59	23	15,97	15	32,60	3	27,27	1	8,33	59	7,13
Suspects d'intoxication chronique à manganèse		2	0,97	4	1,61	6	4,19	6	4,16	2	4,34	2	18,18	—		22	2,66

Tableau 7. *L'incidence du manganisme minière par rapport â l'âge des mineurs*
Les pourcentages sont calculés au nombre des mineurs appartenant à la groupe respective d'âge.

Catégorie de la maladie	Stade de la maladie	Groupe d'âge											
		—20		20—29		30—39		40—49		+ 50		Total	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Intoxication chronique à manganèse	Syndr. asth. vég.	—	—	6	1,40	8	4,34	4	4,54	2	4,65	20	2,48
	Syndr. extrapyr. frust.	—	—	5	1,16	10	5,43	2	2,27	1	2,32	18	2,17
	Syndr. extrapyr. manifest.	—	—	3	0,70	7	3,80	9	10,22	2	4,65	21	2,53
	Total	—	—	14	3,27	25	13,58	15	17,04	5	11,62	59	7,13
Suspects d'intoxication chronique à manganèse		2	2,38	12	2,81	5	2,71	2	2,27	1	2,32	22	2,66

inférieur gauche. Ces phénomènes ont un caractère progressif. Pas des troubles objectifs à l'examen neurologique.

Examen de laboratoire — numération globulaire: G. R. 3570000/mm³, Hb. 70%, G. B. 5800/mm³; formule leucocytaire: polynucléaires neutrophyles 54%; lymphocytes 30%; monocytes 12%; éosinophiles 4%. Manganemie 0,072 mg/l; manganurie 0,12 mg/l; la fonction antitoxique du foie +++; indice catalasique 20,2; l'activité de la cholinestérase 2,6; urobilinogen ++.

La protéinogramme — valeurs rélatives: sérines 49,5%; globulines: α_1 5,5%, α_2 10,6%, β 14,0%, γ 20,4%. Valeurs absolues: sérines 3,48 g, globulines α_1 0,39 g, α_2 0,74 g, β 0,98 g, γ 1,43 g. P. T. 7,02 g, A/G = 0,98.

Les valeurs de la chronaxie motrice: extenseur commun des doigts 0,14 σ, flechisseur commun des doigts 0,11 σ, R. B. 1,28, jumeau interne 1,5 σ, tibial antérieur 0,20 σ, R. B. 7,5.

Cas 2. S. I., âgé de 28 années, mineur perforateur depuis 1954. Hépatite épidemique en 1958. Troubles subjectives: cephalée initialement intermitente et ensuite permanente, vertiges, asthénie marquée, douleurs thoraciques, toux avec expectoration, transpirations, legère depression psychique, troubles de l'attention et de la mémoire, insomnie, asthénie sexuelle, douleurs articulaires et musculaires, douleurs dans les membres inférieurs. L'examen neurologique met en évidence de discrètes tremblements stato-kinetiques et nystagmus bilateral.

Examen de laboratoire — numération globulaire: G. R. 4770000/mm³, Hb. 90%, G. B. 8000/mm³. Formule leucocytaire: polynucléaires neutrophyles 53%, éosinophyles 2%, lymphocytes 37%, monocytes 8%; manganémie 0,012 mg/l, indice catalasique 29,4, l'activité de la cholinestérase 2,7.

La proteinogramme — valeurs rélatives: sérines 47,86%, globulines α_1 6,88%, α_2 10,98%, β 14,42%, γ 19,83%. Valeurs absolues: sérines 2,92 g, globulines α_1 0,42 g, α_2 0,67 g, β 0,88 g, γ 1,21 g, le rapport A/G = 0,91, proteines totales 6,10 g.

Les valeurs de la chronaxie motrice: extenseur commun des doigts 0,30 σ, fl. com. des doigts 0,15 σ, R. B. 2, jum. int. 1,08 σ, tibial ant. 0,10 σ, R. B. 10,8.

Cas 3. C. V., âgé de 28 années, mineur perforateur depuis 3 années. Troubles subjectives: douleurs généralisées, plus accentuées au niveau des articulations oseuses et aux muscles, cephalée à vertiges, asthénie psychique marquée, asthénie sexuelle, transpirations, inapéténce. A l'examen neurologique: tremblements stato-kinetiques.

Examen de laboratoire: numération globulaire — G. R. 4800000/mm³, Hb. 100%, G. B. 5500/mm³; formule leucocytaire: polynucléaires neutrophyles 75%,

lymphocytes 17%, monocytes 8%; manganurie 0,38 mg/l, la fonction antitoxique du foie +, indice catalasique 24,51, l'activité de la cholinestérase 3,5, urobilinogen et urobiline ++.

La proteinogramme — valeurs rélatives: sérines 52,22%, globulines α_1 6,52%, α_2 11,62%, β 13,69%, γ 15,92%; valeurs absolues: sérines 3,28 g, globulines α_1 0,41 g, α_2 0,73 g, β 0,86 g, γ 1,00 g, le rapport A/G = 1,09, proteines totales 6,28 g-%.

Les valeurs de la chronaxie motrice: ext. commun des doigts 0,20 σ, fl. com. des doigts 0,14 σ, R. B. 1,4, jum. int. 0,60 σ, tibial ant. 0,25 σ, R. B. 2,4

Cas d'intoxication chronique à manganèse stade B

Cas 4. S. P., âgé de 34 années, mineur perforateur depuis 3 années. Troubles subjectives: cephalée initialement intermitente puis permanente, asthénie marquée, douleurs dans les membres associées a des paresthésies, troubles de la mémoire, insomnie, anxiété, irritabilité puis depression psychique, vertiges, impotence sexuelle. Signes objectives: tremblements stato-kinetiques, troubles de la demarche. Manganoconiose stade II associée à la tbc.

Examen de laboratoire — numération globulaire: G. R. 4370000/mm³, Hb. 80%, G. B. 7320/mm³; formule leucocytaire: polynucléaires neutrophyles 56%, éosinophiles 2%, lymphocytes 30%, monocytes 12%; manganemie 0,29 mg/l, la fonction antitoxique du foie ++, indice catalasique 32, l'activité de la cholinestérase 2,8.

Les valeurs de la chronaxie motrice: ext. commun des doigts 0,20 σ, fl. commun des doigts 0,06 σ, R. B. 3,3, jum. int. 0,95 σ, tibial ant. 0,11 σ, R. B. 8,6.

Cas 5. Z. I., âgé de 30 années, stage de mineur 2 années: asthénie physique, vertiges, cephalée, douleurs musculaires. Discrète hypertonie bilatérale, signe de la roue dentée ébauche à droite, réflexes de posture exagérés, facies légerement rigide, inexpressif.

Examen de laboratoire — numération globulaire: G. R. 4270000/mm³, Hb. 70%, G. B. 5800/mm³; formule leucocytaire: polynucléaires neutrophyles 55%, éosinophiles 2%, lymphocytes 32%, monocytes 11%. Manganemie 0,19 mg/l, fonction antitoxique du foie ++, indice catalasique 32,1, l'activité de la cholinestérase 3,2.

La proteinogramme — valeurs rélatives: sérines 45,19%, globulines α_1 6,45%, α_2 13,32%, β 13,32%, γ 21,75%. Valeurs absolues: sérines 2,68 g, globulines α_1 0,38 g, α_2 0,79 g, β 0,79 g, γ 1,29 g, le rapport A/G = 0,82, proteines totales 5,93 g.

Les valeurs de la chronaxie motrice: ext. commun des doigts 0,17 σ, fl. com. des doigts 0,10 σ, R. B. 1,7, jum. int. 0,30 σ, tibial ant. 0,20 σ, R. B. 1,5.

Cas 6. I. P., âgé de 30 années, mineur depuis 14 années. Aucun trouble ne fut signalée dans les enquêtes antérieures. Pas des troubles subjectives. Tremblements statiques aux membres supérieurs, bradycinésie avec diminution des mouvements d'association, signe de la roue dentée présent à gauche, signe de Noïca présent à droite, ebauché à gauche. Le tonus musculaire légèrement accru, le facies rigide, inexpressive, légère, lenteur de langage.

Examen de laboratoire — numération globulaire: G. R. 4770000/mm³, Hb. 90%, G. B. 6800/mm³; formule leucocytaire: polynucleaires neutrophyles 50%, éosinophiles 5%, basophiles 1%, lymphocytes 27%, monocytes 17%; indice catalasique 30,17, l'activité de la cholinestérase 2,3.

La proteinogramme — valeurs rélatives: sérines 38,07%, globulines α_1 7,77%, α_2 11,92%, β 15,39%, γ 26,82%; valeurs absolues: sérines 2,30 g, globulines α_1 0,47 g, α_2 0,72 g, β 0,93 g, γ 1,62 g, le rapport A/G = 0,61, proteines totales 6,04 g.

Les valeurs de la chronaxie motrice: ext. com. des doigts 0,20 σ, fl. com. des doigts, 0,07 σ, R. B. 2,8, jum. int. 0,60 σ, tibial ant. 0,40 σ, R. B. 1.5.

Cas 7. M. I., âgé de 40 années, mineur depuis 10 années. Typhus exantématique en 1944, rheumatisme polyarticulaire, intoxication à gas de mine en 1949. Ne présente aucun trouble aux examens médicaux effectués jusqu'en 1957. En 1958 il présente les suivants phénomènes: asthénie, cephalée à caractère pulsatil, vertiges avec une inconstante tendence de chute latérale, bradypsychie, insomnie inconstante, troubles de la mémoire, diminution de la capacité de travail, douleurs dans les membres inférieurs, paresthésies, difficulté à la marche. Le tonus musculaire est légérement accru, le signe de la roue dentée est inconstant à droite, les réflexes de posture sont vifs. Inexpressivité du facies, lenteur généralisée des mouvements, diminution des mouvements d'association des membres supérieurs, bradylalie.

Examen de laboratoire — numération globulaire: G. R. 4650000/mm³, Hb. 90%, G. B. 7000/mm³. Formule leucocytaire: polynucléaires neutrophyles 52%, éosinophiles 1%, lymphocytes 29%, monocytes 18%; indice catalasique 24,9, l'activité de la cholinestérase 3,5, urobilinogen +++.

La proteinogramme — valeurs rélatives: sérines 34,78%, globulines α_1 4,36%, α_2 13,10%, β 19,15%, γ 28,57%. Valeurs absolues: sérines 2,07 g, globulines α_1 0,26 g, α_2 0,78 g, β 1,14 g, γ 1,70 g, le rapport A/G 0,52, protéines totales 5,95 g.

Les valeurs de la chronaxie motrice: ext. com. des doigts 0,30 σ, fl. com. des doigts 0,14 σ, R. B. 2, jum. int. 1,1 σ, tibial ant. 0,60 σ, R. B. 1,8.

Cas d'intoxication chronique à manganèse stade C

Cas 8. I. I., âgé de 38 années, stage de mineur 12 années perforateur. Hépatite épidemique en 1947, 1953 et 1958, rhumatisme articulaire en 1947. Depuis 1957 il accuse: des difficultés dans les mouvements, paresthésie, cephalée, vertiges, asthénie marquée, diminuation de la capacité de travail, difficulté de la marche et du langage, troubles de la mémoire. Ces troubles progréssent détérminant la raideur du corps, des douleurs diffuses, transpirations nocturnes, asthénie très accentuée, insomnie, amnésie de fixation.

L'examen neurologique met en évidence un tonus musculaire accru, plus intense au membre supérieur gauche, le signe de la roue dentée présent à gauche, ébauche à droite, les réflexes de posture exagérés. Le malade a une atitude rigide, à facies inexpressive, le regard fixe, il cligne rarement les yeux. La marche est rigide, a petit pas. Les mouvements d'association manquent surtout à gauche. Bradycinésie généralisée. Le langage est lente, monotone, sans inflexions. Bradypsychie. Les réflexes ostéo-tendineux normaux, la sensibilité objective normale.

Examen de laboratoire — numération globulaire: G. R. 4080000/mm³, Hb. 60%, G. B. 7200/mm³. Formule leucocytaire: polynucléaires neutrophyles 57%, éosinophiles 6%, lymphocytes 33%, monocytes 4%. Manganemie 0,25 mg/l, manganurie 0,112 mg/l, la fonction antitoxique du foie +, urobilinogen +, indice catalasique 30,4, l'activité de la cholinestérase 2,7.

La proteinogramme: valeurs rélatives — sérines 45,08%, globulines α_1 5,56%, α_2 10,01%, β 16,86%, γ 22,44%. Valeurs absolues: sérines 2,43 g, globulines α_1 0,30 g, α_2 0,54 g, β 0,91 g, γ 1,21 g, le rapport A/G 0,81, protéines totales 5,39 g.

Les valeurs de chronaxie motrice: ext. com. des doigts 0,13 σ, fl. com. des doigts 0,10 σ, R. B. 1,3, jum. int. 1,1 σ, tibial ant. 0,80 σ, R. B. 1,3.

Cas 9. D. V., âgé de 35 années, stage de mineur 14 années desquelles 4 années dans les mines de metaux non fereux. Perforateur. Meningite en 1953 à la suite de laquelle il est resté avec de la cephalée, asthénie, vertiges, douleurs des membres. 8 jours avant de déclanchement des troubles manganique il a eu la grippe. A quelques semaines après ça, on trouve à l'examen médical: le tonus musculaire exagéré, le signe de la roue dentée présent, intense, bilateral, plus accentué à

droite. Le signe de Noïca ne peut pas être recherché à cause de l'hypertonie très accentuée. Les réflexes de posture sont exagérés surtout à droite. Les mouvements actifs sont lentes, avec une amplitude reduite à cause du tonus musculaire très accru. Les épreuves de coordination sont troublés. Ou constate une grande amplitude des tremblements intentionnels surtout à droite. Le malade a une atitude de légère antéflexion. Il-y-a des tremblements des de grande amplitude de la tête en repos, des tremblements des mains plus intenses à droite, retropulsions avec tendence de chute en arrière. Les réflexes ostéo-tendineux sont vifs. La motilité oculaire laterale est troublée.

Au changement de la position de la tête ou du corps le malade accuse des vertiges, avec tendence de chute. La déglutition des liquides est difficile. Cephalée intense. Douleurs dans les membres inférieurs, les masses musculaires non douloureuses, la sensibilité subjective est normale. La voix est dysarthrique, le langage est lente, chuchoté, monotone. Des troubles de vasomotricité au niveau des membres inférieurs, sécheresse de la bouche, transpiration accentuée. Apathie et bradypsychie. Le malade accuse de l'insomnie et de l'asthénie accentuée.

Examen de laboratoire — numération globulaire: G. R. 4850000/mm³, Hb. 90%, G. B. 6525/mm³. Formule leucocytaire: polynucléaires neutrophyles 63%, éosinophiles 7%, lymphocytes 26%, monocytes 4%; la fonction antitoxique de foie +, indice catalasique 30,7, l'activité de la cholinestérase 3,1.

La proteinogramme — valeurs rélatives — sérines 56,01%, globulines α_1 3,29%, α_2 8,89%, β 13,34%, γ 18,45%. Valeurs absolues: sérines 3,40 g, globulines α_1 0,20 g, α_2 0,54 g, β 0,81 g, γ 1,12 g, le rapport A/G 1,26, proteines totales 6,07 g.

Avant de l'institution du traitement à Ca EDTA les concentrations du manganèse étaient de 0,16 mg/l dans le sang et 0,24 mg/l dans l'urine.

Le malade a reçu 3 séries d'injections du Ca EDTA, 2 g/jour, 25—30 g dans une série avec une durée de 10 jours. Au cours de la première série, les concentrations du Mn se sont élevées à 1,82 mg/l dans le sang et 0,860 mg/l dans l'urine. Les dernières jours de la troisième série d'injections du Ca EDTA, les concentrations du Mn sont: 2,86 mg/l dans le sang et 1,28 mg/l dans l'urine.

Les valeurs de la chronaxie motrice: ext. com. des doigts 0,80 σ, fl. com. des doigts 0,12 σ, R. B. 6,6, jum. int. 3 σ, tibial ant. 0,60 σ, R. B. 5.

Cas 10. G. L., âgé de 46 années, a travaillé 6 années au moulin de moulure du minerai de manganèse et a été 5 années perforateur dans la mine. Typhus exanthématique en 1944, pneumonie en 1949, cholécystite en 1951. A l'examen médical de 1957 il présente une discrète hypertonie musculaire, le signe de Noïca inconstant, les réflexes de posture exagérés, le facies inexpresives. 4 mois plus tard ces phénomènes s'accentuent; il apparaissent des douleurs dans les membres inférieurs et supérieurs accompagnées de paresthésies avec une sensation de raideur générale. Les masses musculaires des membres inférieurs sont douloureuses à la compression. Le réflexe medial bucal vif, celui palmo-mentioner est présent bilatéralement. Asthénie marquée, très intense cephalée fronto-occipitale, vertiges, insomnie, apathie et bradylalie. Les mouvements d'association sont limités, il-y-a une bradycinesie généralisée. La marche est a petits pas, rigide; l'aspect général du malade est rigide avec le facies inexpressif.

Examen de laboratoire — numération globulaire: G. R. 4250000/mm³, Hb. 90%, G. B. 5700/mm³. Formule leucocytaire: polynucléaires neutrophyles 63%, éosinophiles 3%, lymphocytes 27%, monocytes 7%. Manganemie 0,104 mg/l, la fonction antitoxique du foie +++, urobilinogen +++, indice catalasique 30,6, l'activité de la cholinestérase 2,3.

La proteinogramme — valeurs rélatives: sérines 57,86%, globulines α_1 4,91%, α_2 9,82%, β 3,68%, γ 23,71%. Valeurs absolues: sérines 4,71 g, globulines α_1 0,40 g, α_2 0,80 g, β 0,3 g, γ 1,93 g, le rapport A/G 1,12, protéines totales 8,14 g.

Les valeurs de la chronaxie motrice: ext. com. des doigts 0,20 σ, fl. com. des doigts 0,11 σ, R. B. 1,8, jum. int. 0,70 σ, tibial ant. 0,15 σ, R. B. 4,6.

Cas 11. P. V., âgé de 38 années, mineur depuis 8 années dequelles 4 années perforateur à outil pneumatique. Fièvre typhoïde en 1944, typhus exanthématique en 1945. Depuis deux années il accuse des transpirations nocturnes, des crampes musculaires dans les jambes, des douleurs des membres inférieurs et des tremblements, asthénie, cephalée inconstante. Le tonus musculaire est légérement accru, le signe de Noïca est ebauché bilatéralement, les réflexes de posture sont accentués surtout à droite. Discrètes tremblements intentionnels, fines tremblements des membres supérieurs qui s'accentuent pendant l'émotion, facies anemique.

Examen de laboratoire — numération globulaire: G. R. 4350000/mm³, Hb. 70%, G. B. 8550/mm³. Formule leucocytaire: polynucleaires neutrophyles 47%, éosinophiles 1%, lymphocytes 45%, monocytes 7%. La fonction antitoxique du foie +++, indice catalasique 27,2, l'activité de la cholinestérase 2,1.

La proteinogramme — valeurs rélatives: sérines 58,05%, globulines α_1 3,05%, α_2 6,75%, β 13,02%, γ 19,13%. Valeurs absolues: sérines 3,61 g, globulines α_1 0,19 g, α_2 0,42 g, β 0,81 g, γ 1,19 g, le rapport A/G 1,38. proteinse totales 6,22 g.

Les valeurs de la chronaxie motrice: ext. com. des doigts 0,19 σ, fl. com. des doigts 0,08 σ, R. B. 2,3, jum. int. 0,35 σ, tibial ant. 0,15 σ, R. B. 2,1.

Cas 12. R. D., âgé de 30 années, mineur de 4 années, perforateur depuis 2 années. Hépatite en 1951. Le malade accuse une asthénie très accentuée, difficulté et fatigue dans la marche. Il est dysarthrique. Bradycinésie discrète, tremblements statocinetiques des membres supérieurs et inférieurs, fines tremblements de la langue et de la tête. Retropulsions. Les épreuves de coordinations sont troublés surtout à droite. Le tonus est accru, surtout à droite, ébauche du signe de Noïca, surtout a gauche. Les réflexes de posture sont exagérés, les réflexes ostéo-tendineux sont vifs, le réflexe rotulien est polycinetique. Ebauche de clonus de pied. Les réflexes mediales naso-palpébral, medio-pubien et palmo-mentonièr sont exagérés. Le malade présente un facies imobile, amimique. Le langage est monotone, sans des modulations, à bas timbre, discrète bredouillement. Le marche est en «pas de coq».

Examen de laboratoire — numération globulaire: G. R. 5450000/mm³, Hb. 90%, G. B. 6800/mm³, formule leucocytaire: polynucleaires neutrophyles 65%, éosinophiles 1%, lymphocytes 21%, monocytes 13%, la fonction antitoxique du foie ++, indice catalasique 29,9, l'activité de la cholinestérase 3,1, urobilinogen +.

La proteinogramme — valeurs rélatives: sérines 47,15%, globulines α_1 6,27%, α_2 9,00%, β 14,30%, γ 23,31%. Valeurs absolues: sérines 3,56 g, globulines α_1 0,47 g, α_2 0,68 g, β 1,08 g, γ 1,76 g, le rapport A/G 0,88, proteines totales 7,56 g.

Les valeurs de la chronaxie motrice: ext. com. des doigts 0,50 σ, fl. com. des doigts 0,40 σ, R. B. 1,2, jum. int. 0,50 σ, tibial ant. 0,45 σ, R. B. 1,1.

22 sujets ont été diagnostiqués comme *suspects* d'intoxication chronique à manganèse.

Les malades appartenant à cette catégorie présentaient à l'examen neurologique des signes objectifs et/ou subjectifs isolés d'intensité réduite. Le plus fréquent signe objectif était l'hypertonie limitée à un seul membre. Quelquefois on a constaté des accuses subjectives non spécifiques de type asthéno-végétatif, d'intensité reduite.

La similitude de ces troubles avec ceux qu'on rencontre dans l'intoxication chronique à manganèse et leur apparition chez des travailleurs qui sont exposés au même risque toxique que les malades de la caté-

gorie I-e, nous avons déterminé a étiquetter ces cas comme «suspects d'intoxication chronique à manganèse» de les prendre en évidence et de surveiller leur évolution. Par rapport au stage de travail (Tableau 6) ces cas ont une distribution homogène jusqu'à 10 ans, 12 des 22 cas appartiennent à la groupe d'âge de 20—29 années (Tableau 7).

105 mineurs ont présenté divers troubles neurologiques isolés et sans aucune signification pour le tableau clinique générale de l'intoxication manganique.

Chez 50 de ces cas on a constaté des modifications des réflexes ostéo-tendineux (diminution ou intensification). Dans la majorité des cas ces modifications étaient uniques et isolées; quelquefois elles étaient associées à des vertiges, des sécuses nystagmiformes ou des tremblements intentionels, ou a une hypertonie extrapyramidale. Ces signes ont été constatés surtout chez des mineurs ayant l'âge jusqu-à 30 années et un stage de travail jusqu-à 3 années.

Chez 39 cas on a observé une asthénie physique plus ou moins marquée, isolée ou associée a des tremblements, de la cephalée, des vertiges ou des phénomènes végétatifs. Dans la majorité des cas (23) ces troubles surviennent chez les mineurs ayant un stage de travail qui dépasse 5 années.

Chez 19 sujets on a constaté des signes extrapyramidaux isolés. 21 mineurs ont présenté des tremblements stato-cinétiques, isolés ou associés à un des signes mentionnés.

Aucune corrélation ne peut pas être établie entre ces troubles et le stage de travail ou l'âge des mineurs.

La pathologie pulmonaire specifique de ces mineurs

Nous avons montré dans la I-e Note que des éléments caractéristiques se dégagent de l'étude de la pathologie pulmonaire de ces sujets. De ce point de vue nous rappelons les suivants faits:

L'incidence de la pneumonie manganique. Dans la période 1957—1959 l'incidence de la pneumonie varie de 2,6—3,3 pour 100 mineurs des mines de manganèse par égard à 0,36—0,08 pour 100 mineurs des mines de charbon et 0,87—2,4 pour 100 travailleurs forestiérs.

L'incidence de la manganoconiose. L'examen radiologique de 820 mineurs a montré des modifications pulmonaires chez 209 mineurs (25,48%) et notamment:

Suspects de manganoconiose: 107 (13,04) qui présentant l'accentuation du dessin broncho-vasculaire, une sclérose hilaire et péri-hilaire, discrète réticulation accompagnée d'une très discrète micronodulation.

Manganoconiotiques stade I: 48 (5,85%) qui présentent l'intensification des modifications observées pour la catégorie précedente et l'apparition manifeste d'un dessin reticulo-nodulaire accentué.

Manganoconiotiques stade II: 20 (2,43%) qui présentent une fibrose diffuse systematisée accompagnée d'une réticulo-nodulation accentuée.

Chez 19 mineurs ont a mis en évidence l'existence concomitente de la manganoconiose et du manganisme. Les lésions manganoconiotiques stade I sont rencontrées chez des malades qui présentent des lesions neurologiques avancées (stade II du manganisme).

Evidence des troubles neurologiques dans la période 1949—1958

Du total des mineurs examinés plusieurs fois dans cette période, 24 sujets ont étaient diagnostiquecés en 1957 comme souffrant d'intoxication chronique à manganèse, en divers stades: suspects d'intoxication chronique à manganèse 5 cas; intoxication chronique à manganèse stade A 3 cas; stade B 10 cas, stade C 6 cas.

Un mineur qui a présenté en 1949 un léger hemisyndrome cérébello-extrapyramidal (le cas 5) a était trouvé dans un état stationnaire en 1958.

11 mineurs qui aux examens antérieurs de 1957 présentaient des troubles neurologiques discrètes et isolés (cephalée, hypertranspiration, des fines tremblements stato-cinetiques ou tremblements intentionnelles, légère asthénie) ont présentaient en 1957 un symptomatologie évoluée qui a déterminé les suivants diagnostiques: suspects d'intoxication chronique à manganèse 3 cas, intoxication chronique à manganèse stade A 2 cas, stade B 3 cas, stade C 3 cas.

Les autres 12 mineurs diagnostiqués en 1957—1958 avec intoxication chronique à manganèse, ont etaient trouvés sains aux examens antérieurs. A la suite de cette dernière enquête ils furent ainsi classifiés: suspects d'intoxication chronique à Mn 2 cas, intoxication chronique à Mn stade A 1 cas, stade B 7 cas, stade C 2 cas.

Tableau 8. *Les valeurs de l'hémogramme, du lot témoin et des mineurs de manganèse*

Indicateur	Groupe	La valeur moyenne de l'indicateur	D.S.	La difference entre	t	p	Signification
Eritrocytes mm³	1. L.T.	4860000	148000	2 et 3	1,24	0,215	N.S.
	2. M.P.S.	4696000	167000	1 et 3	1,08	0,281	N.S.
	3. M.I.C.Mn	4600000	551000	1 et 2	0,7	0,484	N.S.
Hémoglobine (%)	1. L.T.	84	9	2 et 3	1,57	0,1178	N.S.
	2. M.P.S.	80	10	1 et 3	0,52	0,603	N.S.
	3. M.I.C.Mn	83	10,95	1 et 2	2,2	0,0278	S.
Leucocytes (mm³)	1. L.T.	6970	840	2 et 3	0,92	0,357	N.S.
	2. M.P.S.	6750	1065	1 et 3	0,30	0,764	N.S.
	3. M.I.C.Mn	6950	1244	1 et 2	1,23	0,220	N.S.
Polynucléaires neutrophiles (%)	1. L.T.	65	8,4	2 et 3	0,59	0,562	N.S.
	2. M.P.S.	61,9	6	1 et 3	2,43	0,0156	S.
	3. M.I.C.Mn	61,1	8,5	1 et 2	2,2	0,0278	S.
Polynucléaires éosinophiles (%)	1. L.T.	1,3	1,16	2 et 3	3,87	0	S.
	2. M.P.S.	1,6	1,2	1 et 3	4,50	0	S.
	3. M.I.C.Mn	3,1	2,7	1 et 2	1,30	0,1896	N.S.
Polynucléaires basophiles (%)	1. L.T.	0,1	0,02	2 et 3	—	—	—
	2. M.P.S.	0,2	0,03	1 et 3	33,33	0	S.
	3. M.I.C.Mn	0,2	0,04	1 et 2	7,14	0	S.
Limfocytes (%)	1. L.T.	26,6	6	2 et 3	0,07	0,052	N.S.
	2. M.P.S.	28	17	1 et 3	0,70	0,484	N.S.
	3. M.I.C.Mn	27,5	6,9	1 et 2	0,63	0,535	N.S.
Monocytes (%)	1. L.T.	7	4	2 et 3	2,90	0,0038	S.
	2. P.S.	8,3	4	1 et 3	1,57	0,1178	N.S.
	3. M.I.C.Mn	8,1	3,6	1 et 2	1,7	0,083	N.S.

L.T. = Lot témoin. M.P.S. = Mineurs pratiquement sains. M.I.C.Mn = Mineurs à intoxication chronique à manganèse. S = Statistiquement significatif. NS = Statistiquement non significatif.

Resultats des examens de laboratoire

L'hémogramme et les examens biochimiques ont étaient effectués chez 168 sujets appartenant aux lots suivants: témoin (travailleurs forestièrs) 46, mineurs pratiquement sains 67, mineurs avec intoxication chronique à manganèse 55.

L'hémogramme des mineurs des mines de manganèse, effectuée avec collaboration des Victoria Sava, indiquent des valeurs qui ne diffèrent pas essentiellement de ceux des travailleurs forestières (lot témoin) quoique du point de vue statistique il-y-a quelques différences significatives.

Le fait essentiel qui se dégage de la lecture de ce tableau d'est que les valeurs concernant le nombre des éritrocytes, des leucocytes, des

Tableau 9. *Les valeurs de la proteinogramme chez le lot de control et les mineurs de manganèse*

Indicateur	Groupe	La valeur de l'indicateur %	D. S.	Difference entre	t	P	Signification
A	1. L. T.	62.6	3,1	2 et 3	2	0,0456	S.
	2. M. P. S.	50,16	7,79	1 et 3	16,6	0	S.
	3. M. I. C. Mn	47.6	6,4	1 et 2	11,4	0	S.
α_1	1. L. T.	4,2	0,4	2 et 3	8,3	0	S.
	2. M. P. S.	5,77	2,1	1 et 3	6,94	0	S.
	3. M. I. C. Mn	5,52	1,4	1 et 2	60	0	S.
α_2	1. L. T.	5,90	0,7	2 et 3	0	0	S.
	2. M. P. S.	10,80	1,9	1 et 3	17,5	0	S.
	3. M. I. C. Mn	10,80	2,0	1 et 2	19,6	—	—
β	1. L. T.	12,20	2,4	2 et 3	0,44	0,660	N. S.
	2. M. P. S.	14,29	1,9	1 et 3	4,58	0	S.
	3. M. I. C. Mn	14,49	2,9	1 et 2	4,87	0	S.
γ	1. L. T.	13,3	2,8	2 et 3	2,58	0,0098	S.
	2. M. P. S.	20,31	1,59	1 et 3	13,2	0	S.
	3. M. I. C. Mn	21,63	3,6	1 et 2	12,2	0	S.
A/G	1. L. T.	1,8	0,6	2 et 3	1,31	0,1936	N. S.
	2. M. P. S.	0,97	0,20	1 et 3	9,7	0	S.
	3. M. I. C. Mn	0,92	0,23	1 et 2	10,3	0	S.
		g/100 ml sérum					
A	1. L. T.	4,64	0,4	2 et 3	2,53	0,0118	S.
	2. M. P. S.	3,48	0,52	1 et 3	12,4	0	S.
	3. M. I. C. Mn	3,15	0,8	1 et 2	14,5	0	S.
α_1	1. L. T.	0,56	0,2	2 et 3	2,35	0,0192	S.
	2. M. P. S.	0,39	0,15	1 et 3	7,24	0	S.
	3. M. I. C. Mn	0,35	0,03	1 et 2	5,6	0	S.
α_2	1. L. T.	0,43	0,1	2 et 3	3,75	0,0004	S.
	2. M. P. S.	0,74	0,20	1 et 3	12,9	0	S.
	3. M. I. C. Mn	0,65	0,03	1 et 2	15,5	0	S.
β	1. L. T.	0,85	0,2	2 et 3	2,55	0,0107	S.
	2. M. P. S.	0,98	0,28	1 et 3	0,48	0,6319	N. S.
	3. M. I. C. Mn	0,87	0,22	1 et 2	2,95	0,0024	S.
γ	1. L. T.	0,94	0,3	2 et 3	0,45	0,660	N. S.
	2. M. P. S.	1,43	0,27	1 et 3	9,0	0	S.
	3. M. I. C. Mn	1,41	0,22	1 et 2	9,8	0	S.
P. T.	1. L. T.	7,42	0,9	2 et 3	3,21	0,0014	S.
	2. M. P. S.	7,09	1,04	1 et 3	5,2	0	S.
	3. M. I. C. Mn	6,64	0,53	1 et 2	1,83	0,0688	N. S.

L. T. = Lot témion. M. P. S. = Mineurs pratiquement sains. M. I. C. Mn = Mineurs a intoxication chronique a manganèse. S = Statistiquement significatif. NS = Statistiquement non significatif.

polynucleaires, des lymphocytes, sont similaires ches les mineurs pratiquement sains et chez les mineurs avec intoxication chronique à manganèse. On ne constate pas une tendence vers la lymphocytose avec inversion de la formule leucocytaire. Il-y-a une tendence de réduction de l'hémoglobine chez les mineurs pratiquement sains (80%) tandis que chez les forestièrs et les mineurs à intoxication chronique à manganèse les valeurs de l'Hb. ne diffèrent pas statistiquement (84 et 83%).

Les examens biochimiques effectués avec la collaboration de G. MANDRIC et LUCRETIA NESTOR, ont rélévé les suivantes données:

La proteinogramme indique la diminution des protéines et l'inversion du rapport A/G ches les mineurs: Tableau 9.

Les protéines totales diminuent à 6,64 g/100 ml de sérum chez les mineurs à int. chr. à Mn. tandis que le lot témoin a une protéinemie de 7,42 gr/100 ml. sérum. La différence est significative au point de vue statistique entre ces deux lots. Les mineurs pratiquement sains ont eux aussi une diminution des protéines totales, 7,09 g/100 ml sérum, mais statistiquement il n-y-a pas une différence significative du lot témoin.

Le rapport A/G est diminué à 0,97—0,92 chez les mineurs à l'égard de 1,8 chez les forestièrs. Cette diminution du rapport se produit par la diminution des albumines et l'augmentation des globulines α_1, α_2, et γ.

La cholinestérase plasmatique et la catalase sanguine sont diminuées chez les mineurs (Tableau 10), avec différences statistiques significatives entre les trois lots.

La fonction antitoxique hépatique explorée par l'épreuve à quinine de SALVATORE MEANO, a été trouvée alterée chez 4% des sujets du lot

Tableau 10. *Les valeurs des quelques indicateurs biochimiques chez les sujets du lot témoin et les mineurs des mines de manganèse*

Indicateur	Groupe	La valeur de l'indicateur	D. S.	Difference entre	t	p	Signification
Cholinestérase plasmatique	1. L. T.	4,8	0,3	2 et 3	2,5	0,0124	S.
	2. M. P. S.	3,05	0,54	1 et 3	6,33	0	S.
	3. M. I. C. Mn	2,90	0,14	1 et 2	25	0	S.
Catalase sanguine	1. L. T.	35	1,1	2 et 3	10,0	0	S.
	2. M. P. S.	29,9	0,55	1 et 3	10,5	0	S.
	3. M. I. C. Mn	26,6	6,2	1 et 2	3,58	0,0004	S.
		% des reactions positives					
Fonction antitoxique hepatique	1. L. T.	4					
	2. M. P. S.	68,6					
	3. M. I. C. Mn	76,7					
Urobilinogen . . .	1. L. T. . . .	3					
	2. M. P. S.	27,7					
	3. M. I. C. Mn	41,9					

L. T. = Lot témoin. M. P. S. = Mineurs pratiquement sains. M. I. C. Mn = Mineurs à intoxication chronique à manganèse. S = Statistiquement significatif. SN = Statistiquement non significatif.

Tableau 11. *La concentration du Mn dans les produits biologiques des sujets du lot témoin et des mineurs*

Indicateur	Groupe	La valeur moyenne de l'indicateur	D.S.	La difference entre	t	p	Signification
Manganémie (Mn/l)	1. L.T.	0,08	0,06	2 et 3	1,98	0,0478	S. a limite
	2. M.P.S.	0,21	0,11	1 et 3	7,8	0	S.
	3. M.I.C.Mn	0,26	0,16	1 et 2	8,1	0	S.
Manganurie (Mn/l)	1. L.T.	0.012	0,09	2 et 3	0,80	0,4238	N.S.
	2. M.P.S.	0,74	0,21	1 et 3	11,5	0	S.
	3. M.I.C.Mn	0,69	0,43	1 et 2	25,5	0	S.
Manganèse dans les fèces (Mn/kg)	1. L.T.	12.6	8.6	2 et 3	0,96	0,3370	N.S.
	2. M.P.S.	54.8	31.7	1 et 3	8,4	0	S.
	3. M.I.C.Mn	61.4	41,9	1 et 2	10,4	0	S.

L.T. = Lot témoin. M.P.S. = Mineurs pratiquement sains. M.I.C.Mn = Mineurs à intoxication chronique à manganèse. S. = Statistiquement significatif. N.S. = Statistiquement non significatif.

témoin, chez 68,6% des mineurs pratiquement sains et chez 76,7% mineurs à intoxication chronique à manganèse.

L'urobilinogén a été présent chez 3% des sujets du lot témoin, chez 27,7% des mineurs pratiquement sains et chez 41,9% des mineurs a int. chr. à Mn.

La détermination du manganèse dans les produits biologiques — Tableau 11 — a rélévée l'accroissement de la concentration du Mn chez les sujets qui travaillent dans l'atmosphère polluée par ce minerai.

Nous ne pouvons établir aucune autre relation entre le niveau des concentrations du Mn dans les produits biologiques et les particularitées individuelles des mineurs en ce qui concerne: l'âge, l'ancienneté dans le travail, l'existence et l'intensité des troubles neurologiques.

L'examen chronaximétrique a été effectué. avec la collaboration de G. Vancea et S. Iosubas, chez 162 travailleurs appartenant aux suivantes catégories:

I. Lot témoin: 32 sujets qui ne sont jamais venus en contact avec des produits toxiques.
II. Mineurs pratiquement sains: 33 sujets.
III. Mineurs manganoconiotiques: 52 sujets.
IV. Mineurs à intoxication chronique à manganèse: 45 sujets.

L'examen chronaximétrique a mis en évidence l'existence de modifications chronaximétriques chez 118 mineurs des mines de manganèse (90,7% du total des mineurs examinés). L'incidence des modifications chronaximétriques est de 78,8% chez les mineurs pratiquement sains, de 92,3% chez les mineurs manganoconiotiques et de 97,8% chez les mineurs avec intoxication chronique à manganèse. Dans ces pourcentages sont inclues les modifications de la valeur chronaximétrique (V. Chr.), du rapport Bourguignon (R. B.) ou/et des deux indicateurs à la fois.

Les modifications de la V.Chr. par rapport aux catégories des travailleurs et des groupes musculaires investigués sont indiguées dans le Tableau 12 et ont les suivantes caractéristigues:

Tableau 12. *Les valeurs chronaximétriques des sujets*

Lot[1]	Résultats globales de l'examen chronaxi-métrique		% [2]	Données analytiques et statistiques de l'examen								
				Muscle exploré	Valeurs normaux				Valeurs accrues			
	Nombre des sujets examinés	Nombre des sujets à modifications chronaximétriques			Moyen de la V.Cr. en σ	D.S.	Nombre des sujets	% [2]	Moyen de la V.Cr. en	D.S.	Nombre des sujets	% [2]
L.T.	32			Extenseur	0,28	± 0,03	32					
L.M.P.S.	33	26	78,8	commun			20	60,0	0,50	± 0,012	1	3,84
L.M.Mnc.	52	48	92,3	des			23	44,2	0,69	± 0,015	10	20,8
L.M.I.C.Mn	45	44	97,8	doigts			21	46,6	0,58	± 0,022	12	27,27
L.T.	32				0,13	± 0,01	32					
L.M.P.S.	33	26	78,8	Flechis-			29	87,8	0,40	± 0,05	2	7,68
L.M.Mnc.	52	48	92,3	seur			44	84,6	0,45	± 0,06	2	4,16
L.M.I.C.Mn	45	44	97,8	commun			31	68,8	0,40	± 0,18		2,27
				des doigts								
L.T.	32			Jumeau	0,48	± 0,04	32					
L.M.P.S.	33	26	78,8	intern			21	63,6	1,2	± 0,23	12	46,1
P.M.Mnc.	52	48	92,3				24	46,1	1,5	± 0,20	28	58,3
L.M.I.C.Mn	45	44	97,8				16	35,5	1,4	± 0,27	29	65,9
L.T.	32			Tibial	0,22	± 0,013	32					
L.M.P.S.	33	26	78,8	anterieur			28	84,8	0,56	± 0,24	3	11,5
L.M.Mnc.	52	48	92,3				38	73,0	0,79	± 0,22	8	16,6
L.M.I.C.Mn	45	44	97,8				30	66,6	0,68	± 0,37	13	29,5

[1] L.T. = Lot témoin. L.M.P.S. = Lot des mineurs pratiquement sains. mineurs a intoxication chronique a manganèse. S. = Statistique significatif.
[2] Pourcentage au nombre des sujets a modifications chronaximétriques.

On constate la plus grande fréquence des modifications de la V.Chr. aux muscles extenseurs des membres supérieurs et inférieurs. Au membre supérieur il se produit une *diminution* de la V.Chr. du muscle extenseur commun des doigts et notamment chez 46,1% des mineurs pratiquement sains, 39,5% des manganoconiotiques et 27,2% des mineurs à intoxication chronique à manganèse.

Au membre inférieur il se produit une *augmentation* de la V. Chr. du muscle jumeau interne chez 46,1% des mineurs pratiquement sains, 58,3% des mineurs manganoconiotiques et 65,9% des mineurs à intoxication chronique à manganèse.

L'intensité de la diminution de la V.Chr. du l'extenseur commun des doigts du membre supérieur, va jusqu-à la moitie de la valeur moyenne du lot témoin. Il n-y-a pas une différence significative entre la V.Chr. des catégories II, III, IV, constituées des mineurs exposés à l'absorption du manganèse, mais seulement entre ces catégories et le lot témoin.

du lot témoin et des mineurs des mines de manganèse

chronaximétrique en fonction des lots travailleurs et des groupes musculaires investigués

Différence entre	t	p	Signification	Valeurs diminuées			% [2]	Différence entre	t	p	Signification
				Moyene de la V.Cr. en σ	D.S.	Nombre des sujets					
1 et 2	16,8	0	S.					1 et 2	3,03	0,0027	S.
1 et 3	5,6	0	S.	0,143	± 0,016	12	46,1	1 et 3	3,75	0,0023	S.
1 et 4	36,0	0	S.	0,158	± 0,014	19	39,5	1 et 4	15,24	0	S.
2 et 3	15,0	0	S.	0,155	± 0,022	12	27,2	2 et 3	0,88	0,3788	N.S.
2 et 4	5,9	0	S.					2 et 4	0,26	0,7948	N.S.
3 et 4	6,7	0	S.					3 et 4	0,93	0,3524	N.S.
1 et 2	21,7	0	S.					1 et 2	12,22	0	S.
1 et 3	7,4	0	S.	0,075	± 0,006	2	7,68	1 et 3	18,33	0	S.
1 et 4	15,0	0	S.	0,075	± 0,006	6	12,5	1 et 4	23,91	0	S.
2 et 3	0,90	0,3682	N.S.	0,075	± 0,006	13	20,54	2 et 3	0	0	—
2 et 4	0	0	—					2 et 4	0	0	—
3 et 4	0,27	0,7871	N.S.					3 et 4	0	0	—
1 et 2	10,79	0	S.					—	—	—	—
1 et 3	26,84	0	S.	—	—	—	—	—	—	—	—
1 et 4	18,25	0	S.	—	—	—	—	—	—	—	—
2 et 3	3,94	0,0001	S.	—	—	—	—	—	—	—	—
2 et 4	2,40	0,0164	S.	—	—	—	—	—	—	—	—
3 et 4	1,61	0,1096	N.S.					—	—	—	—
1 et 2	2,46	0,0138	S.					1 et 2	15,71	0	S.
1 et 3	6,42	0	S.	0,11	± 0,01	2	7,68	1 et 3	23,91	0	S.
1 et 4	4,50	0	S.	0,11	± 0,01	6	12,5	1 et 4	15,71	0	S.
2 et 3	1,45	0,147	N.S.	0,11	± 0,01	2	4,54	2 et 3	0	—	—
2 et 4	0,69	0,4093	N.S.	0,11				2 et 4	0	—	—
3 et 4	0,85	0,3954	N.S.					3 et 4	0	—	—

L.M.Mnc. = Lot des Mineurs manganoconiotiques. I.M.I.C.Mn = Lot des
N.S. = Statistique non significatif. [2] Pourcentage au nombre des sujets examinés.

Chez les sujets présentant une augmentation de la V. Chr. de l'extenseur commun des doigts du membre supérieur, nous trouvons des valeurs entre 0,50 à 0,69σ à l'égard de 0,28 σ qui est la moyenne pour le lot témoin. Cette augmentation s'observe notamment chez les mineurs manganoconiotiques. On constate des différences statistiques significatives entre toutes les catégories explorées.

Au membre inférieur, l'augmentation de la V. Chr. du jumeau intern varie entre 1,2—1,5 σ à l'égard de 0,48 σ — valeur moyenne du lot témoin.

La fréquence de cette modification est de 46,1% chez les mineurs pratiquement sains, de 58,3% chez les manganoconiotiques et de 65,9% chez les mineurs avec intoxication chronique à manganèse.

Il-y-a des différences statistiquement significatives entre toutes les catégories explorées, la plus importante étant entre la catégorie I et III.

Aux muscles flechisseurs le sens des modifications est similaire à celui des muscles extenseurs, c'est à dire qu-on constate surtout une diminution de la V.Chr. des flechisseurs des membres supérieurs et l'augmentation de cet indicateur aux mêmes muscles des membres inférieurs.

Au membre supérieur l'incidence de ce phénomène est de 29,5% chez les mineurs à intoxication chronique à manganèse, de 12,5% chez les mineurs manganoconiotiques et de 7,6% chez les mineurs pratiquement sains. L'intensité de cette diminution de la V. Chr. du flechisseurs commun des doigts va jusqu-à la moitié de la valeur moyenne de cet indicateur du lot témoin (0,75 σ à l'égard de 0,13 σ). Il n-y-a pas des différences statistiques significatives entre les trois catégories de mineurs mais seulement entre ceux-ci et le lot témoin.

Les cas présentant l'augmentation de la V. Chr. du flechisseur commun des doigts, ont une fréquence réduite: 7,6% chez les mineurs pratiquement sains, 4,1% chez les manganoconiotiques et 2,2% chez les mineurs à intoxication chronique à manganèse. La valeur moyenne de l'augmentation est de 45 σ à l'égard de 0,13 σ — lot témoin.

Des différences statistiques significatives existent seulement entre le lot témoin et les trois catégories de mineurs.

Au membre inférieur la modification de la V. Chr. du tibial antérieur se produit spécialement dans le sens de l'aagmentation de cet indicateur. Une telle modification est présente chez 29,5% des mineurs à intoxication chronique à manganèse, chez 16,6% des mineurs manganoconiotiques et chez 11,5% des mineurs pratiquement sains. Cette augmentation de la V. Chr. depasse $2^1/_2$—3 fois la veleur moyenne du même indicateur du lot témoin. On constate des différences statistiques significatives entre le lot témoin et les 3 catégories des mineurs, la plus importante étant entre le lot témoin et les mineurs manganoconiotiques. Il-y-a aussi des différences significatives pour les catégories II et III. Il-y-a aussi des cas où on constate la diminution de la V. Chr. du tibial antérieur. L'incidence de ce phénomène est assez reduit: 12,5% chez les mineurs manganoconiotiques, 7,6% chez les mineurs pratiquement sains et 4,5% chez ceux à intoxication chronique à manganèse. Ces pourcentages représentent la moitié de la valeur moyenne trouvée chez le lot témoin.

Il-y-a des différences statistiques significatives entre le lot témoin et les 3 catégories des mineurs.

Le rapport Bourguignon présente les suivantes caractéristiques pour les catégories de travailleurs etudiées et pour les membres investigués (Tableau 13).

Tableau 13. *Le Rapport Bourguignon chez les sujets*

Lot[1]	Total R.B.	R.B. modifiés	%[2]	Membre examinés	Valeurs normaux				Valeurs accrue		
					Moyenne de valeurs du R.B.	D.S.	Nr. R.B.	%[3]	Moyenne de valeurs du R.B.	D.S.	Nr. R.B.
L.T.	64			Supe-	2,25	± 0,45	32	100			
L.M.P.S.	52	40	76,9	rieur			8	30,7	3,74	± 0,50	5
L.M.Mnc.	96	61	63,3				20	41,6	4,8	± 1,20	13
L.M.I.C.Mn.	88	53	60,2				22	50,0	4,74	± 1,12	13
L.T.	64			Infe-	2,5	± 0,5	32	100			
L.M.P.S.	52	40	76,9	rieur			4	19.2	5,24	± 1,36	20
L.M.Mnc.	96	61	63,3				15	31,2	6,35	± 2,10	26
L.M.I.C.Mn.	88	53	60,9				13	14.7	6,51	± 2,50	17

[1] L.T. = Lot témoun. L.M.P.S. = Lot des mineurs pratiquement sains. mineurs a intoxication chronique a manganèse. S. = Statistique significatif.
[2] Pourcentage au total des R.B. determinés á modifications.

La fréquence des R.B. modifiés est plus grande chez les mineurs pratiquement sains (76,9%) à l'égard des mineurs manganoconiotiques (63,5%) et les mineurs à intoxication chronique à manganèse (60,2%).

La diminution de la valeur du R.B. au membre supérieur se produit chez 32,5% des mineurs pratiquement sains, chez 24,4% des manganoconiotiques, chez 17% des mineurs à intoxication chronique à manganèse. Cette diminution peut aboutir jusqu-à l'égalisation du R.B.

Les R.B. accrus ont une fréquence plus grande chez les mineurs à intoxication chronique à manganèse (24,5%), suivis par les manganoconiotiques (21,3%) et les mineurs pratiquement sains (12,5%). Cette augmentation du R. B. dépasse 2—3 fois la valeur moyenne du lot témoin.

Au membre inférieur les modifications du R. B. consistent surtout en l'augmentation de cet indicateur notamment chez les mineurs pr. sains (50%). Chez les mineurs à int. chr. à Mn la valeur du R.B. dépasse 2—3 fois celle du lot témoin.

La diminution du R. B. a une fréquence plus marquée chez la catégorie IV.

L'égalisation du R.B. existe chez 27,7% mineurs à int. chr. à Mn, 16,8% des mineurs manganoconiotiques et chez 12,1% des mineurs pratiquement sains.

Chez les mineurs pratiquement sains et chez les manganoconiotiques l'égalisation du R.B. prédomine surtout aux membres supérieurs et se produit par la diminution de la V.Chr. des muscles flechisseurs. Chez les mineurs à intoxication chronique à manganèse l'égalisation du R.B. prédomine aux membres inférieurs et est produite par l'augmentation de la V.Chr. du tibial antérieur.

du lot témoin et les mineurs des mines de manganèse

% [2]	Différence entre	t	p	Signification [1]	Valeurs diminuées			% [2]	Différence entre	t	p	Signification
					Moyenne de valeurs du R.B.	D.S.	Nr. R.B.					
	1 et 2	6,45	0	S.					1 et 2	13,2	0	S.
12,5	1 et 3	7,92	0	S.					1 et 3	12,8	0	S.
21,3	1 et 4	8,03	0	S.	1,19	± 0,2	13	32,5	1 et 4	8,63	0	S.
24,5	2 et 3	2,65	0,008	S.	1,24	± 0,2	15	24,5	2 et 3	0,71	0,4778	N. S.
	2 et 4	2,63	0,0085	S.					2 et 4	1,00	0,3174	N. S.
	3 et 4	0,13	0,8965	N. S.					3 et 4	0,54	0,5892	N. S.
	1 et 2	7,61	0	S.					1 et 2	6,66	0	S.
50,0	1 et 3	8,55	0	S.					1 et 3	5,77	0	S.
42,6	1 et 4	6,36	0	S.	1,10	± 0,09	2	5,0	1 et 4	6,33	0	S.
32,0	2 et 3	2,17	0,0299	S.	1,23	± 0,20	7	11,0	2 et 3	1,3	0,1902	N. S.
	2 et 4	1,89	0,0588	N. S.	1,20	± 0,19	14	26,4	2 et 4	1,25	0,2113	N. S.
	e et 4	0,22	0,8258	N. S.					3 et 4	0,33	0,7414	N. S.

I.M.Mnc. = Lot des mineurs manganoconiotiques. I.M.I.C.Mn. = Lot des N.S. = Statistique non significatif. [2] Pourcentage au total des R.B. determinés.

Discussion des résultats

L'analyse des données obtenues à la suite de la recherche des conditions du milieu de travail et de l'état de santé des mineurs, met en évidence quelques phénomènes qui s'imposent à l'attention de l'hygiéniste qui se propose a aborder l'épidémiologie du manganisme minière.

Quelques uns de ces phénomènes ont été signalés dans les études effectués par d'autres auteurs ce qui prouve que ces phénomènes ne constituent pas une particularité des mines étudiées par nous et que certaines conclusions de nos recherches peuvent être généralisées.

C'est par cette prisme d'ordre épidémiologique que nous nous proposons de discuter dans ce chapitre les suivants phénomènes caractéristiques:

1. L'infiltration hydrique naturelle des gissements de manganèse ne réduit pas le risque toxique dans le cas qu'on applique le forage pneumatique.

2. Lorsqu'on applique le forage pneumatique tous les mineurs exposés au risque toxique peuvent contracter l'intoxication chronique à manganèse. La susceptibilité individuelle est seulement une circonstance particulière qui peut accélérer l'évolution des phénomènes toxiques.

3. Les examens de laboratoire indiquent que chez tous les mineurs-pratiquement sains ou malades de manganisme — exposés à l'inhalation des poussières de manganèse survienne le même genre des modifications humorales, électrophysiologiques et hématologiques, ce qui ne permet pas de faire une distinction, à base de ces épreuves, entre les mineurs apparement sains et ceux intoxiqués à manganèse.

4. L'élément essentiel pour le diagnostique du manganisme reste l'examen clinique.

5. La thérapie des intoxications a métaux lourdes à l'aide des médicaments chelants de type Ca EDTA doit être expérimenté en but prophylactique.

1. Ni l'infiltration hydrique naturelle des gissements minières de manganèse, ni la condition d'accomplissement d'un stage de travail prolongé dans le souterrain ne constituent plus des obstacles (classiques jusque récemment) dans l'apparition de l'intoxication chronique à manganèse. Les gissements minières de manganèse de Maroc (Bou Arfa, Tiouine, Imini, Idikel), de l'U.R.S.S. (Tschiaturi et Nicopol), de l'Allemagne (Gießen) possédent d'importantes infiltrations hydriques qui déterminent une humidité accrue de l'air. Mais ce fait n'a pas empêché l'incidence accrue du manganisme que nous avons indiqué dans le tableau 1. Du point de vue de l'étroite rapport entre l'incidence acctuelle du manganisme minière et l'introduction des nouveaux processus technologiques il nous semble très intéressant le fait remarqué par Kavtasi: à Tschiaturi les enquêtes médicales effectuées an 1946 et 1953 n'ont

décélé aucun cas de manganisme, tandis que en 1955—1956 KAVTASI et GRATIANSKAIA mettaient en évidence une incidence de 4,01% de manganisme minière.

Dans cette conjuncture du processus technologique (appliquation du forage pneumatique) la morbidité neurologique est concentrée sur les perforateurs. Les recherches de Rodier montre que de 223 malades de manganisme dans les mines de Maroc, 158 étaient des perforateurs. La maladie est survenue après un stage de travail variant d'un mois à 10 années.

Ce phénomène devient plus prononcé dans les mines ou le forage pneumatique sec est appliqué dans des gissements secs. A Coquimbo (Chile) l'introduction du forage pneumatique sec a produit de si graves ravages du point de vue du manganisme, que suivant la relation de SCHÜLER, OYANGUREN et coll. après 3 mois d'appliquation de ce procédé, on devait revenir au forage manuel à cause du manque de l'eau dans la région. Un fait similair est relaté par ANSOLA et coll. (1944) dans les mines *La Serena* (Chile) situées à une altitude de 2000 m. A ce niveau, la vitèse des courants d'air à l'extérieur dépasse 40 km/h. L'humidité relative de l'air est sous 5% à l'exterieur et sous 30% dans les galeries. Le forage pneumatique sec détermine une empoussièrage de 5000 particules sous 10 μ/cm^3. La durée du stage de travail chez les mineurs malades de manganisme dans cette mine variait entre 49—480 jours avec une durée moyenne de 178 jours.

De ce point de vue deviennent significatives les resultats de nos deux enquêtes. Au cours du forage manuel l'incidence du syndrome extrapiramidale trouvée par nous chez les mineurs dans l'enquête de 1949—1950 est de 1,7%, la durée du stage de travail de ces malades variant de 10—40 années en 8 cas et 2 années en 2 cas.

Dans la deuxième enquête (1957—1958) nous avons trouvé une incidence du syndrome extrapiramidal de 4,6% des mineurs. Cette incidence est constatée après 3—4 années d'application du forage pneumatique, les phénomènes toxiques survenant d'une manière prédominante par rapport à ce moment et non par rapport à la durée générale du stage de travail des mineurs.

Des cas de manganisme ont été depisté chez des mineurs qui ont été engagés dans la mine dans la même période qu'on a commencé l'application du forage pneumatique; ils ont executé leur travail dans des endroits a haute empoussièrage de l'air ce qui nous conduit a déduire que dans les conditions de milieu spécifiques aux mines de manganèse étudié par nous, (voir I Note) la forme manifeste du manganisme peut survenir après un stage de travail de 3—4 années.

L'exposition toxique à l'inhalation des poussières de manganèse détermine aussi l'apparition des pneumopathies aiguës ou chroniques

specifiques aux mineurs des mines de manganèse (la pneumonie et la manganoconiose) dont les caracteristiques ont été décrites par nous dans la I-e Note. Il nous semble intéressant de souligner le fait que chez 19 mineurs on a mis en évidence l'existence concomitente de la manganoconiose et du manganisme.

La conclusion pratique qui se dégage de ces recherches consiste dans la necessité de l'introduction du forage humide associé à la ventilation mécanique des lieux de travail, afin de réaliser des concentrations hygièniques des poussières dans l'air.

2. Le nombre très réduit des cas de manganisme observé autrefois chez les mineurs ainsi que la rareté même de la maladie [Baader aprécieait en 1956 aux 300 le nombre total des cas de manganisme connus dans la littérature, desquels 80 ont été verifiés par lui même (1959)] ont influencé l'opinion selon laquelle l'élément majeur dans la contraction de la maladie est constitué par la susceptibilité individuelle de l'organisme. Cette susceptibilité individuelle existe et doit être pris en considération. Mais elle constitue un incident particulier dans l'épidémiologie du manganisme. Le nombre des cas de manganisme minière a été réduite jusqu-à présent dans le milieu minière parce que dans les conditions traditionnelles d'extraction du minerai, le risque toxique était d'une intensité minime. Dans l'industrie, les sources d'intoxication manganique étaient les moulins qui moudrent le minerai de manganèse ainsi que les usines des éléments secs, parce que là-bas était le plus haut dégré d'empoussiérage de l'air. Flinn, Neal et coll. ont montré que dans les endroits de travail où la concentration du Mn dans l'air était sous 30 mg/m^3, ils n'ont pas constaté l'apparition du manganisme.

Sans superposer entièrement dans la pathologie humaine les résultats obtenus par l'expérimentation sur l'animal, on doit toutefois observer que toutes les recherches expérimentales entreprises depuis 1921 jusqu-à présent, ont toujours réussi a réproduire chez l'animal les lésions morphologiques du système nerveux central par l'administration des composés de manganèse si les doses et le temps d'exposition étaient suffisantes. Seul Ehrismann n'a obtenu aucun résultat à la suite de l'exposition de lièvres et de chat à l'inhalation de pyrolusite pendant 6 mois — $2^1/_2$ années, mais les concentrations du toxique dans l'air étaient reduites: 10—20 mg/m^3 air.

Les résultats positifs obtenus dans l'expérimentation sur l'animal sont dus à l'homogénéité des conditions du milieu toxique, a la sélection des lots d'animaux et aux conditions hygièniques et d'alimentation stabiles.

Chez l'homme surviennent des différences dans l'incidence du manganisme parce qu'il-y-a de fluctuations tant dans le degré d'exposition toxique que dans l'état du terrain individuel du travailleur. Mais, malgré

toutes ces variations, nous devons conclure que dans les conditions de milieu déterminées par le forage pneumatique sec, la masse entière des mineurs exposés peut contracter l'intoxication chronique à manganèse. Il n-y-a las des êléments qui indiquerai l'existence d'une « immunité » à l'égard de l'effet toxique du manganèse. Même si on ne trouve pas des troubles cliniques chez des mineurs ayant un stage de travail dans le milieu toxique de 2—3 années, nos recherches mettent en évidence l'existence de modifications d'ordre biochimique, hématologique ou éléctrophysiologique qui constituent l'empreinte de l'agression toxique provoqué par l'absorption du manganèse.

Une susceptibilité individuelle accrue pour contracter l'intoxication chronique à manganèse peut exister chez les sujets dont la reactivité a été modifiée à la suite d'une agression produite par des facteurs infectieux, traumatiques, toxiques (en dehors du manganèse) ou physiologiques, qui ont taré l'organisme avant l'embauche dans la mine ou qui ont actionné pendant le stage de mineur, accelerant l'apparition manifeste de l'intoxication chronique à manganèse. Les suivantes faits peuvent être cités à l'appui de cette opinion:

Axsola relève que chez 5 mineurs le manganisme latent est devenu manifeste à la suite d'une maladie infectieuse, dans un des cas l'hépatite épidemique étant la cause. Schüler mentionne que chez un des malades à manganisme depistés par lui, les troubles psychiques sont devenus manifestes toujours à la suite d'une hépatite épidemique.

De 9 ouvrieres d'une moulin de minerai de manganèse, malades de manganisme, Rijkova (1954) constate que chez 3 malades l'apparition des troubles neurologique ont été précédés par une maladie infectieuse. 3 autres malades ont été enceintes et chez deux de ceux-ci l'état clinique s'est agravé après la parturition malgré qu'elles ont quitté le milieu toxique depuis 6—8 mois. Chez deux autres malades l'intoxication manganique est survenus sur un fond de climacterium et chez une autre pendant des hémoragies utérines. Dans nos recherches nous avons constaté que chez 8 mineurs l'apparition des troubles extrapyramidaux est devenue manifeste à la suite des suivantes maladies: grippe (3 cas), hépatite épidemique (3 cas), traumatisme crânien (1 cas), typhus exanthématique (1 cas). Quelques semaines après une infection grippale, un des mineurs a développé une intoxication manganique grave qui a determiné une incapacité de travail du III-ème degré.

3. a) Les modifications humorales consistent en la diminution de la cholinestérase plasmatique et de la catalase sanguine, l'altération de la fonction antitoxique du foie, la présence de l'urobilinogène et de la coproporphirine III dans l'urine, la modification de la protéinogramme (diminution des protéines totales et du rapport A/G, augmentation des globulines α_1, α_2, et γ). Ces modifications témoignent de l'altération survenue dans la fonction métabolique du foie sous l'action de l'effet agressif des poussières de manganèse, tant chez les mineurs apparement sains que chez ceux à intoxication chronique à manganèse manifeste. Les differences qui existent entre ces deux catégories concernent seulement l'i intensité des troubles, les modifications étant plus prononcées

chez les malades à manganisme manifeste. Ce fait apporte ainsi un nouveau élément au problème du rôle du foie dans la pathogénie du manganisme.

On sait que les chercheurs ont accordé beaucoup d'attention à l'état fonctionnel du foie chez les malades à intoxication chronique à manganèse dû au rôle essentiel que cet organe detienne dans la fixation et l'elimination du manganèse en excés de l'organisme. On a posé la question si les modifications structurales du système nerveux central chez ces malades surviennent par un effet agressif direct du manganèse sur ce système, ou par l'intermède des lésions hépatiques auquelles il s'associerait éventuellement l'altération de la barrière hémato-encephalique.

Les données de la littérature indiquent l'existence des troubles hépatiques chez les malades à intoxication chronique à manganèse ou chez les animaux soumis à cette intoxication.

Charles a trouvé le test à levulose positif chez 7 de 11 malades; Rijkova a constaté une hépatite toxique chez les malades mentionnées plus haut. L'altération de la fonction antitoxique du foie a été trouvé chez les mineurs à manganisme par Kavtasi, Roldan. Makarcenko a constaté la diminution de la cholinestérase plasmatique et l'altération de la fonction antitoxique du foie. Sur 20 malades à manganisme, Rodier (1955) trouve chez aproximativement $^1/_3$ la modification de la protéinogramme, la diminution de la cholinestérase, l'altération de la fonction coloïdopexique du foie. Suzuki, Nishiyama et coll. notent la positivité des réactions de disprotéinemie dans le sang et la présence de l'urobilinogèn dans l'urine des mineurs explorés par eux.

En même temps l'intoxication expérimentale aiguë ou sousaiguë à composés de manganèse administrés aux animaux par voie parentérale ou orale a mis en evidence l'apparition des lésions dégénératives du foie: Hendrich et Klimersh, Hurst et Hurst, Bargero, Heine ont ainsi décrit les lésions vacuolaires, graisseuse sou nécrotiques de la cellule hepatique, tandis que Matsumara, Rao, Hurst et Hurst par le même genre d'expériences ont mis en évidence l'apparition des lésions de cirrhose hépatique. Pentschew et Gmelin ont rélevé l'existence de l'ictère chez les chats et chiens soumis à cette intoxication.

A propos de ces lésions on doit rappeler que à la nécropsie d'un malade à intoxication chronique à manganèse Casamajor a constaté des lésions de cirrhose hépatique et Dragonetti a décrit l'apparition d'un syndrome manganique aiguë associé à un ictère catarrhal.

Des lésions dégénératives du foie ont été aussi mis en évidence dans des conditions d'intoxication similaires aux celles du milieu industriel. Exposant des chiens pendant deux mois — 2 années à l'inhalation de pyrolusite dans des concentrations analogues à celles du milieu industriel, Makarcenko constate la production de lésions distrophiques du foie (dégénerescence granuleuse et quelquefois infiltration graisseuse des cordons hépatiques, tuméfaction des cellules de Kupfer) et du rein.

Tous les faits mentionnés plus haut prouvent l'apparition des lésions hépatiques à la suite l'exposition de l'organisme à l'absorption du manganèse. Mais on ne connais pas encore le mode par lequel l'altération du foie determinerai les lésions du système nerveux central.

Charles avait émis l'opinion que le foie sécréterai un hormone à rôle trophique pour le cerveau. La disparition de cet hormone par la détérioration du foie détér-

minerait la dégénerescence du tissu nerveux. Basé sur cette opinion il a appliqué la thérapie par alimentation à foie cru à l'aide dequelle il a obtenu une amélioration evidente des troubles nuerologiques chez un malade manganique.

Pentschew suppose que le foie synthétise un facteur, l'Antihypoxidine, qui influence l'utilisation de l'oxygène par le tissu cérébral. L'altération de ce facteur à la suite d'un trouble hépatique aurai comme conséquence la lésion du tissu cérébral. Dans l'intoxication manganique, la dégénérescence hépato-lenticulaire de Wilson et dans l'encephalopathie infantile post-ictérique existent une altération fonctionnelle hépatique et la lésion des noyaux souscorticaux: le globum palidum, le corps de Luys, le noyau denté du cervelet, les olives inférieures. La vulnerabilité de ces formations dans le trouble des processus d'oxydo-réduction cellulaire est connue aussi des recherches concernant la pathologie des intoxications par CO, CS_2, CNH. Peiffer doute si l'altération préalable des fonctions hépatiques est une condition indispensable pour qu'il se produise la lésion des formations sous-corticaux. Il exprime cette opinion basé sur le fait que tant dans les observations personnelles des malades à manganisme que dans les recherches de Dogan et Beritić ces auteurs n'ont pas trouvé de troubles hépatiques chez les malades a l'intoxication chronique à manganèse.

Toutefois le fait qui s'impose à notre attention est que ces lésions hépatique — indifférement si elles constituent une étape préalable necessaire au developpement des lesions neurologiques — existent chez tous les sujets travaillant dans le milieu pollué par le manganèse.

Les concentration du Mn trouvées dans les produits biologiques des mineurs montrent que ces sujets vehiculent une quantité accentuée du métal à la suite de l'exposition toxique, à l'egard des sujets témoins, exempts de ce risque.

Il ne se dégagent pas de ces valeurs des élements qui pourraient être corrélés à l'état de santé des sujets exposés.

b) Les modifications chronaximétriques consistent en modifications de la V. Chr. et du R. B. La V. Chr. diminue aux membres supérieurs et augmente aux membres inférieurs. Le phénomène est commun pour toutes les catégories de mineurs exposés à l'inhalation des poussières de manganèse. Nos données ne nous permettent pas d'établir une corrélation entre ces modifications et l'état clinique des sujets; elles témoignent seulement d'un trouble sous clinique.

Des modifications de la chronaxie de subordination chez les malades de manganisme ont été constatées aussi par Roldan et Covarrubias et par Makarcenko.

La modification de l'excitabilité éléctrique de l'apareil neuro-musculaire chez les malades manganiques, indique la lésion des fonctions cérébrales et surtout de l'écorce cérébrale. Dans l'intoxication chronique expérimentale à manganèse du chien Makarcenko a montré que le premier trouble observé est constitué par l'altération de l'activité nerveuse supérieure. Il se produit une perturbation de la fonction des cellules ganglionaires de l'écorce cérébrale, qui étant les plus jeunes du point de vue filogénétique sont aussi les plus facilement vulnérables. La superraidissement de ces cellules détermine ultérieurement la perturbation des processus nerveux fondamentuax.

Dans le stade intial de l'intoxication manganique l'état d'excitation corticale détermine un racourcissement de la chronaxie motrice. Ultérieurement survient

la diminution de l'influence de subordination de la chronaxie de constitution, ce qui est partiellement la cause des modifications chronaximétriques. La lesion des formations souscorticales et peut être celle du neuron periphérique — (Roldan et Covarrubias, Makarcenko), contribuent à la génèse de ces troubles.

Le fait que nous avons trouvé des modifications chronaximétriques du même genre tant chez les mineurs pratiquement sains que chez les mineurs à manganisme nous attire l'attention sur le déroulement chez les premières d'un processus d'impregnation toxique, muet de point de vue clinique mais très important de point de vue prophylactique.

c) L'hémogramme n'a pas rélevé des modifications accentuées ou caracteristiques chez aucune des catégories de mineurs investigués. Ces résultats diffèrent de ceux obtenus par d'autres auteurs qui considèrent comme significatives pour l'intoxication chronique à manganèse l'inversion de la formule leucocytaire avec une lymphocytose jusqu'à 57% — Rodier (1955) — ou la polyglobulie et l'augmentation de l'hémoglobine jusqu'à 100%, ou au dessus de ce chiffre, test fidèle, sensible et spécifique dans les recherches effectués par Aboudaram, Bluche et Rtiter. Hazan, Stanislavski et coll. ont aussi observé ce phénomène.

Nos recherches relèvent la diminution moderée des eritrocytes avec une valeur moyenne de 4600000/mm³ chez les mineurs à intoxication chronique à manganèse ainsi que la diminution de l'hémoglobine, plus prononcée chez les mineurs apparement sains (80%) que chez les mineurs à intoxication chronique à manganèse (83%).

La leucogramme nous apparait normale.

Suzuki, Nishiyama et coll. ont aussi constaté une leucogramme normale et une diminution moderée des eritrocytes, mais la valeur moyenne de l'hémoglobine présente une niveau élevé: 95%.

4. Pour l'instant, les investigations de laboratoire nous apparaissent donc d'une valeur insignificante pour le diagnostic de l'intoxication chronique à manganèse, surtout dans le stade incipient de la maladie.

L'élement de base par lequel nous pouvons résoudre ce but, reste la connaissance de l'état clinique des sujets exposés au risque toxique ayant pour point de comparaison l'état de santé de ceux-cis à l'examen d'embauche, l'examen médical périodique et les consultations courents au dispensaire.

Nos données concernant l'examen clinique des mineurs effectué en 1957—1958 mettent en évidence l'existence de trois stades cliniques au cours de l'intoxication chronique à manganèse. Il nous apparait très difficile l'établissement du diagnostic dans le cas des sujets présentant des troubles d'une qualité et intensité intermédiaire entre l'état «suspect d'intoxication chronique à manganèse» et le stade «syndrome asthénovégétatif». Pour l'instant nous avons adopté la conduite de dispensariser ces malades et d'instituer un traitement symptomatique. Nous envisageons aussi la thérapie à Ca EDTA.

La connaissance des differents formes cliniques du manganisme acquiert ainsi une importance accrue. C'est pourquoi il nous semble important de discuter les suivantes questions:

a) Les auteurs de l'Amerique Latine ont décrit l'état d'excitation psychomotrice qui précede ou accompagne les troubles extra-pyramidaux des mineurs des mines de manganèse: ANSOLA, UIBERALL et ESCUDERO; SCHÜLLER; OYANGUREN et coll.; ROLDÁN; PENALVER et CATURLA (1956). A ce sujet BAADER (1959) pose la question si chez les mineurs de Chile ces troubles psycho-motrices ne sont pas déterminés par la haute altitude des mines de manganèse dans ce pays.

De ce point de vue, dans les cas de manganisme observés par nous, les troubles psychiques étaient constitués surtout par un état de depression et d'apatie.

b) Les troubles extra-pyramidaux peuvent être seulement unilateraux. Parmi les cas de manganisme depistés par nous dans l'enquête de 1949—1950, trois malades ont présenté un hémisyndrome cérébello-extraparamydal (les cas 1, 5, 10). Ces malades ont changé l'endroit de travail ou ont été pensionés. Seulement le cas 5 fut réexaminé en 1958, lorsqu'on constate en plus la présence de réflèxes de posture accentués, mais l'intensité des autres troubles neurologiques reste inchangée.

Soulignant l'importance — du point de vue médico-legale — du diagnostic de ces formes cliniques, MARCHAND a decrit un hemisyndrome parkinsonien chez un docker qui depuis 14 années travaille 2—3 jours par semaine au dechargement du mineral de manganèse. A partir de 1957 il a presenté un hémisyndrome parkinsonien avec tremblement du membre superieur et inferieur gauche, tremblement da la langue, troubles de coordination à gauche, hyperreflexie a gauche, projection en avant, deficit moteur gauche avec steppage. Les examens de laboratoire sont normaux, a l'exception de la concentration accrue de la cholesterolemie et du manganèse dans le cheveux, ce dernier element appuyant le diagnostic de hémisyndrome parkinsonien d'origine manganique.

On doit souligner que dans cette forme clinique du manganisme l'evolution des troubles cliniques ne se produit pas ou est très discrète: apres 2 années d'observation clinique chez le cas de MARCHAND on constate le meme état neurologique; apres 9 années chez notre cas on constate en plus l'apparition des réflèxes de posture accentués. Doit-on attribuer ce phénomène au risque toxique diminué auquel ont été exposé ces sujets (2—3 jours de travail par semaine dans le cas de MARCHAND, forage manuel dans notre cas)? Effectivement dans notre enquête de 1957—1958 nous n'avons plus trouvés des cas de ce genre (a l'exeption du cas mentionné) mais seulement la prédomminence unilaterale de quelques uns des troubles extra-pyramidaux.

Nous pouvons concluer que l'apparition unilatérale des troubles extra-pyramidaux même s'ils sont ébauchés, impose la dispensarisation des sujets respectifs el le changement de l'endroit de travail.

c) Queles sont les éléments cliniques à la base desquels on peut précocement diagnostiquer l'intoxication chronique a manganèse et quelle conduite doit adopter le médecin d'intreprise envers les mineurs qui présentent un syndrome asthéno-végétatif?

Dans un étude effectué sur 75 malades a manganisme dépistés parmi 800 travailleurs des moulin de minerai de manganèse ou des atéliers d'électrosoudure, RIJKOVA distingue les suivants trois stades dans l'évolution de l'intoxication chronique à manganèse: I le stade des troubles fonctionaux, II le stade des

modifications organiques modérément exprimées, III le stade de parkinsonisme manganique. Elle pose le diagnostique de manganisme stade I chez 40 malades qui présentaient les suivants phénomènes: fatigue, somnolence, cephalée, diminution de l'initiative, faiblesse dans les membres inférieurs, hypotonie musculaire, bradycinésie, légère hypoesthesie aux extremités distales, intensification des réflexes ostéo-tendineux, distonie végétative: intensification et ultérieurement diminution des réactions végétatives.

Rijkova met en évidence des modifications de la dynamique corticale chez ces malades, conssistant en la diminution de l'intensité et de la mobilité des processus nerveux, l'apparition des états phasiques, la diminution de l'excitabilité fonctionnelle des analysateurs de l'écorce cérébrale et la modification des indicateurs électromyographiques.

Dans le stade I du manganisme Rodier inclue des troubles concernant l'exécution des mouvements associés et dans les cas de «psychose manganique» il observe l'apparition de la démarche ébrieuse.

Notre expérience de terrain nous a montré que quelques uns des mineurs qui ont présenté seulement le syndrome asthéno-végétatif ont évolué ultérieurement vers le stade manifest de l'intoxication manganique (avec syndrome extrapyramidal). En même temps le syndrome asthéno-végétatif accompagne souvent les stades II et III de l'intoxication manganique.

Ces éléments justifient la considération des cas de syndrome asthéno-végétatif apparus parmi les mineurs des mines de manganèse, l'expression de l'intoxication chronique à manganèse, dans son premier stade.

5. La thérapie et la prophylaxie de l'intoxication chronique à manganèse ont enregistré l'importants progrès dans les dernières années.

Ehrhardt (1950 et 1952) a mis en évidence l'effet favorable du Parpanit sur les troubles spatiques discinetiques chez un malade de manganisme qui présentait des troubles extrapyramidaux pronnoncés.

Chez les malades à manganisme qui se trouvaient dans le I-er stade de la maladie, Rijkova (1959) administrant la novocaïne en perfusion obtient la disparition ou la diminution des troubles neurologiques. Chez les malades ayant une rigidité musculaire et une hypercinésie accentuée, l'auteur obtient une amélioration a l'aide du blocage à novocaïne par voie sacro-lombaire.

Dragicina et Rijkova (1959) obtient de bons resultats avec la thérapie complexe conssistant en: acide ATP, vit. B_4, hinoline. Makarcenko remarque une amélioration des troubles neurologiques et de l'état générale à la suite de la thérapie par le sommeil medicamenteux ou réflexe-conditionné.

Dans les dernières années le Ca EDTA a suscité l'interêt pour l'effet que ce chélateur pourrait avoir dans l'intoxication chronique à manganèse.

Expérimentalement, Rodier et coll. (1954), Kosai et Boyle, Sykora et coll. ont mis en évidence le remarquable effet qu'exerce le Ca EDTA sur l'élimination du manganèse de l'organisme animal par voie urinaire.

Ce phénomène s'observe aussi dans la clinique humaine. Dans le protocol du cas 9 de l'enquête de 1958, on voit des eliminations accrues du manganèse à la suite de l'administration du Ca EDTA.

Ritter et Feced (1960) constatent la diminution progressive de la manganémie chez les malades à manganisme qui ont reçu la Ca EDTA, ce qui démontre l'effet

détoxifiant de ce médicament. Mais du point de vue de l'effet que ce médicament exerce sur les troubles nuerologiques, les résultats sont encore restreints.

Dans un cas de manganisme avec syndrome extrapyramidal manifest LANCIS et PENALVER ont obtenu une rétrocession importante des troubles neurologiques après 11 mois de traitement avec Ca EDTA, caramiphen hydrochloride (Panparnit), vit. C et mephenesin. EHRHARDT (1950 et 1952) a signalé les mêmes effets thérapeutiques seulement à la suite de l'administration du Parpanit.

RITTER et FECED en administrant seulement le Ca EDTA observent l'amélioration des troubles subjectifs et une nette régression des symptômes objectifs chez les malades à manganisme qui se trouvent dans le stade initial de l'intoxication. Au cours de ce traitement, les auteurs constatent l'augmentation de l'élimination des 17 cétosteroids, la diminution de la lymphocytose (RITTER ainsi que RODIER, 1954, considèrent l'inversement de la formule leucocytaire comme un signe de l'intoxication manganique), la diminution du métabolism basal surtout chez les malades qui présentaient une valeur du M. B. de 50—69%. On peut considerer aussi la diminution de la lymphocytose comme le résultat de l'antagonisme surrénoganglionnaire.

Les malades à troubles extrapyramidaux ne sont pas influencés par cette thérapie.

Nous pouvons donc résumer les résultats de la thérapie actuelle du manganisme par la constatation que l'appliquation d'une thérapie complexe incluent le Ca EDTA peut être efficiente dans le stade initial de la maladie et reste sans effet ou a un effet réduit dans les formes avancées de la maladie.

D'autant plus se rélève donc l'importance des mesures prophylactiques qui par l'amélioration des conditions de travail et du contrôle de l'état de santé des mineurs, essayent une thérapie de détoxification.

RITTER et FECED en administrant pendant 18 mois par voie orale, 5 jours par semaine 0,25 g. Ca EDTA chez 14 mineurs qui travaillaient au forage souterrain, n'ont pas observé l'apparition de troubles subjectifs ou objectifs, tandis que chez un lot témoin de même ampleur et conditions de travail, on a constaté l'apparition de ces troubles dans le 10-ème mois de travail.

Il nous apparait justifiée la proposition de ces auteurs d'administrer quotidiènnement une quantité de Ca EDTA sous forme d'aérosol.

A présent, nous nous proposons d'appliquer aussi cette forme de prophylaxie médicamenteuse dans les mines étudiés par nous.

Résumé

L'étude des conditions de travail et de l'état de santé des mineurs d'un basin minière de manganèse, effectué pendant la période 1949—1958 met en évidence les suivants faits:

I. Dans le stade actuel de la technologie des travaux d'extraction minière l'appliquation du forage pneumatique détermine un intense accroissement de l'empoussièrage de l'air dans les endroits de travail, non influencé par l'infiltration hydrique naturelle des gissements minières. Ce fait a eu comme conséquence dans les mines étudiéses par nous

ainsi que dans les mines d'autres pays, l'augmentation du risque toxique. Les mines de manganèse constituent à l'heure actuelle — du point de vue épidemiologique — la principale source de l'intoxication chronique à manganèse.

II. Ce fait est évidente par les résultats de nos enquêtes médicales effectuées par nous pendant une période de 10 années et notamment l'enquête de 1949—1950 et celle de 1957—1958. C'est en 1954—1955 qu'on a commencé dans ces mines l'appliquation du forage pneumatique.

III. L'enquête médicale de 1949—1950 pendant laquelle 576 mineurs ont étaient examinés a mis en évidence l'existence de deux catégories de troubles neurologiques:

1. Troubles extrapyramidales et cerebelleux qui traduisent l'intoxication chronique à manganèse ont étaient trouvés chez 1,7% du nombre des mineurs examinés. Chez trois de ces cas ont a mis en evidence un hémisyndrome cerebello-extrapyramidal.

2. Symptômes neurologiques isolés ou groupés deux à trois, n'affectant pas la capacité de travail des mineurs ont étaient trouvés chez 53% du nombre des mineurs examinés. Parmi ces symptômes on note: tremblements stato-kinetiques, nystagmus, hypertonie musculaire (signe de roue dentée ou signe de Noïca), transpirations accentuées, douleurs diffuses, réflexes ostéotendineux modifiés, troubles de la sensibilité.

IV. Dans l'enquête médicale de 1957—1958 pendant laquelle ont étaient examinés 827 mineurs, on à mis en évidence l'existence de trois catégories de troubles cliniques:

1. Mineurs a intoxication chronique à manganèse: 7,1% mineurs examinés.

Par rapport à leurs état clinique les malades appartenant à cette catégoire font partie des suivants stades:

Stade A. Syndrome asthéno-végétatif: 2,4% des mineurs.

Stade B. Syndrome extrapyramidal frust associé aux phénomènes asthéno-végétatifs 2,2% des mineurs.

Stade C. Syndrome extrapyramidal manifest associé ou non à des phénomènes cerebelleux, asthéno-végétatifs, etc. 2,5% des mineurs.

2. Mineurs suspects d'intoxication chronique à manganèse 2,7% des mineurs.

3. Mineurs présentant autres troubles neurologiques: 12,17% des mineurs.

V. *Pneumonie manganique.* Dans la période 1957—1959 l'incidence de la pneumonie varie de 2,6—3,3 pour 100 mineurs des mines de manganèse par égard à 0,36—0,08 pour 100 mineurs des mines de charbon et 0,78—2,4 pour 100 travailleurs forestiers.

VI. *Manganoconiose*. L'examen radiologique de 820 mineurs a montré des modifications pulmonaires chez 209 mineurs (25,48%) et notamment:

Suspects de manganoconiose: 107 (13,04%) qui présentant l'accentuation du dessin broncho-vasculaire, une sclérose hilaire et péri-hilaire, discrète réticulation accompagnée d'une très discrète micronodulation.

Manganoconiotiques stade I: 48 (5,85%) qui présentent l'intensification des modefications observées pour la catégorie précedente et l'apparition manifeste d'un dessin reticulo-nodulaire accentué.

Manganoconiotiques stade II: 20 (2,43%) qui présentent une fibrose diffuse systematisée accompagnée d'une réticulo-nodulation accentuée.

Chez 19 mineurs ont a mis en évidence l'existence concomitente de la manganoconiose et du manganisme. Les lésions manganoconiotiques stade I sont rencontrées chez des malades qui présentent des lesions neurologiques avancées (stade II du manganisme).

VII. L'analyse de l'incidence actuelle de l'intoxication chronique à manganèse par rapport à l'âge ou à l'ancienneté dans le travail des mineurs montre que dans les conditions de milieu determinées par le forage pneumatique sec, la masse entière des mineurs exposés peuvent contracter le manganisme. Il n-y-a pas des éléments qui indiquerai l'existence d'une «immunité» à l'égard de l'effet toxique du manganèse. D'autre part la susceptibilité individuelle envers l'effet toxique du manganèse nous apparait comme une circonstance particulière (maladies ou sequelles toxiques, infectieuses, tranmatiques) qui peut accélerer l'évolution des phénomènes toxiques.

VIII. Les examens de laboratoire indiquent que chez tous les mineurs (apparement sains ou malades de manganisme) exposés à l'inhalation des poussières de manganèse survienne le même genre des modifications humorales, électrophysiologiques et hématologiques, ce qui ne nous permette pas de faire une distinction à base de ces epreuves entre les mineurs apparement sains et ceux intoxiqués à manganèse. L'élément essentiel pour le diagnostique rest l'examen clinique. L'existence du syndrome asthéno-végétatif chez les mineurs des mines de manganèse peut être considerée comme le premier stade de l'intoxication chronique à manganèse.

IX. a) Les modifications humorales consistent en: la diminution de la cholinestérase plasmatique et de la catalase sanguine, l'altération de la fonction antitoxique du foie, la présence de l'urobilinogen dans l'urine, la modification de la protéinogramme (diminution des protéines totales et du rapport A/G, augmentation des globulines α_1, α_2, et γ).

Les concentrations du Mn trouvées dans les humeurs des mineurs montrent que ces sujets vehiculent une quantité accentuée du métal à la suite de l'exposition toxique, à l'egard des sujets témoins, exempts de ce risque.

Il ne se dégagent pas de ces valeurs des éléments qui pourraient être corrélés à l'état de santé des sujets exposés.

Les modifications chronaximétriques consistent en modifications de la valeur chronaximétrique et du rapport Bourguignon. La plus haute fréquence des modifications chronaximètriques survienne ches les muscles tant au membres supérieurs que chez les membres inférieurs. Ces modifications consistent surtout on la diminution de la V. Chr. aux membres supérieurs et l'augmentation de cet indicateur aux menbres inférieurs. Ce phénomène ainsi que les modifications du R. B. sont communs pour toutes les catégories des mineurs exposés à l'inhalation des poussières de Mn, avec les suivantes differences:

	Incidence de la V. Chr. diminuée au membre supérieur %	V. Chr. accrue au membre inférieur %	Rapport Bourguignon modifié %
Mineurs pratiquement sains	46,1	46,1	76,9
Mineurs manganoconiotiques	39,5	58,3	63,5
Mineurs à manganisme	27,2	65,9	60,2

L'hémogramme ne nous relève pas des modifications accentuées ou caractéristiques chez aucune des catégories des mineurs investigués.

Les eritrocytes diminuent jusqu-à 4600000/mm^3 (valeur moyenne) aux mineurs à intoxication chronique à manganèse. La valeur moyenne de l'hémoglobine est de 80% chez les mineurs pratiquement sains et de 83% chez les mineurs à intoxication chronique à manganèse.

Nous n'avons pas constatés des modifications caractéristiques de la leucogramme.

X. A l'heure actuelle le forage pneumatique humide et la ventilation mécanique sont introduites dans tous les endroits d'extraction minière de manganèse. Concomittent une attentive surveillance de l'état de santé des mineurs par l'examen médical d'embauche, examen médical périodique et examen radiographique sont executés. L'administration du Ca EDTA aux mineurs travaillant dans des endroits plus exposés, est expérimentée à présent.

D'ensemble avec des larges mesures sociales concernant les congés et cures sanatoriaux, l'habitation, l'alimentation, le salaire, ces faits contribuerons à la prophylaxie du manganisme.

Bibliographie

Aboudaram, Bluche et Ritter: Dépistage précoce du manganisme. Maroc méd. **37**, 463—464 (1958).

Ansola, J., E. Uiberall et E. Escudero: (1) L'intoxication par le manganèse en Chile. Etude sur 64 cas. I^e Communication: Facteurs environnants et etiopathogénie. Rev. méd. Chile **72**, 221 (1944). [En espagnol.]

Ansola, J., E. Uiberall et E. Escudero: (2) L'intoxication par le manganèse en Chile; IIe Communication: Aspects cliniques, incapacité et réparation médico-légale. Rev. méd. Chile **72**, 311—322 (1944). [En espagnol.]

Avila, M. G.: L'intoxication professionnelle par le manganèse. Note préliminaire. Medicina Trabajo (1953). Cité par Peñalver. [En espagnol.]

—, and B. R. Peñalver: Manganese poisoning in the mines of Cuba. A preliminary report. Industr. Med. Surg. **22**, 220—221 (1953).

Baader, E. W.: Eine Reisestudie über schweren Manganismus bei ägyptischen Mangangrubenarbeitern. Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. **9**, 477 (1939).

— Erkrankungen durch Mangan. Osaka City med. J. **5**, 121—128 (1959).

Bargero, A.: Le manganèse introduit par voie intraveineuse et gastrique. Bull. Soc. Med. Bologna **6**, 199 (1906). [En italien.]

Büttner, H. E., u. E. Lenz: Über die Möglichkeit von Manganschäden in Braunsteinbergwerk. Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. **7**, 672—684 (1937).

Casamajor, L.: Un unusual form of poisoning affecting the nervous system: Manganese? J. Amer. med. Ass. **60**, 646 (1913).

Charles, J. R.: Manganese toxaemia with special reference to the effects of liver feeding. Brain **50**, 30 (1927).

Dantin Gallego, J.: L'hygiène et la pathologie dans le travail à manganèse. Publ. Inst. Nac. de Prevision Madrid 1935. [En espagnol.]

— L'intoxication par le manganèse. Curso de Higiene del Trabajo Madrid 1944. [En espagnol.]

Dogan, S., and T. Beritić: Clinical and industrial hygiene aspects of occupational poisoning (with report of ten cases). Arch. Hyg. Rada. **4**, 1939 (1953). Cité par Peiffer.

Dragonetti, M.: Sur l'intoxication chronique par le manganèse. (Corrélation avec un cas personnel). Rass. Med. appl. Lav. industr. **9**, 94 (1938). [En italien.]

Ehrhardt, W.: Die Parpanitbehandlung der chronischen beruflichen Manganvergiftung. Jubiläumstagung der Staatlichen Gewerbeärzte Deutschlands, Mai 1950 in Goslar.

— Zur Parpanitbehandlung der chronischen beruflichen Manganvergiftung. Wissenschaftliche Tagung der Staatlichen Gewerbeärzte Deutschlands, Mai 1952 in Bad Salzuflen.

Ehrismann, O.: Untersuchungen über die Aufnahme von Staub durch die Atemwege. Z. Hyg. Infekt.-Kr. **117**, 662—678 (1936).

Embden, H.: Über eine Nervenkrankheit nach Manganvergiftung. Münch. med. Wschr. **43**, 1852 (1901). Cité par Baader.

Flinn, H. R., P. A. Neal, W. H. Reinhart and J. M. Dalavalle: Chronic manganese poisoning in an ore — crushing mill. U.S.Publ. Hlth. Serv. Bull. 247 (1940).

Gmelin, C.: Wirkungen des Basyts usw. auf den tierischen Organismus. Tübingen 1924. Cité par Peiffer.

Hazan, G. L., I. M. Stanislavski, I. V. Vasilenko, L. V. Hijniakova, L. V. Baranenko, V. N. Kurepov, Z. F. Nestrugina, A. B. Nerubenko et V. P. Protopopova: Conditions de travail et état de santé des mineurs des mines de manganèse de Nikopol. Vracebnoe Delo **3**, 287—292 (1956). [En russe.]

Heine, W.: Beobachtungen und experimentelle Untersuchungen über Manganvergiftungen und „Manganpneumonien". Z. Hyg. Infekt.-Kr. **125**, 3—75 (1943).

Hendrych, F., u. K. Klimesch: Gibt es eine chronische Eisenvergiftung? Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. **178** (1935). Cité par Peiffer.

Hurst, E. W., and P. E. Hurst: The etiology of the hepatolenticular degeneration: experimental liver cirrhosis; poisoning with manganese, chloroform, phenylhidrazine, bile and guanidin. J. Path. Bact. **31**, 303 (1928).

Jacksch, R. v.: Manganintoxication. Prager med. Wolh. **18**, 213 (1902). Cité par Baader.

Kavtasi, A. A.: Sur le problème de la possibilité de l'intoxication chronique par le manganèse, chez les mineurs des mines de manganése. Gig. Truda i Prof. Zabol. **4**, 36—39 (1958). [En russe.]

Kosai, M. F., and A. J. Boyle: Ethylendiamine — tetraacetic acid in manganese poisoning of rats. A preliminary study. Industr. Med. Surg. **25**, 1—3 (1956).

Lancis, F., et R. B. Pen lver: Le traitement de manganisme. XII^e Congrès Int. Méd. Travail. Helsinki **3**, 241 (1957). [En espagnol.]

Makartchenko, A. F.: Les modifications du système nerveux dans l'intoxication par le manganèse. Kiew 1956. [En russe.]

Marchand, M.: Parkinson manganique unilatéral. Arch. Mal. prof. **21**, 571—572 (1960).

Matsumura: Cité par Peiffer.

Nazif, M.: J. Egypt. publ. Hlth Ass. **10** (1936). Cité par Baader.

Peiffer, J.: Zur Pathogenese der zentralnervösen Störungen bei der chronischen Manganvergiftung. Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. **14**, 408—427 (1956).

Peñalver, R. B.: Manganese Poisoning. The 1954 Ramazzini Oration. Industr. Med. Surg. **24**, 41—43 (1955).

— R. B., et M. J. Caturla: La pathologie du manganèse. III Mem. Congres of Amer. Industr. Med. Caracas 1956. [En espagnol.]

Pentschew, A., u. H. Kassowitz: Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung verschiedener Metallsalze auf das ZNS von Kaninchen. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. **164**, 667 (1932).

Prosperi, G., et C. Barsi: Sur la pathologie des travailleurs du manganèse. Rass. Med. industr. **23**, 316—320 (1954). [En italien.]

Rao, P. K.: Die Beziehungen des Mangans zu Leberveränderungen. Beitr. path. Anat. **87**, 599 (1931). Cité par Peiffer.

Rijkova, M. N.: Problèmes cliniques et physiopathologiques dans l'intoxication chronique à manganèse. Gig. Truda i Prof. Zabolev. **5**, 37—42 (1959). [En russe.]

— G. N. Tcherepanova et R. L. Bleh: Sur le problème du diagnostic précoce de l'intoxication chronique à manganèse. Acad. Med. Nauk SSSR. 34—42 (1954). [En russe.]

Ritter, J., et C. Marti Feced: Essais et résultats du traitement des manganiques et de la prophylaxie de l'intoxication manganique par l'EDTA Ca ou calcitétracémate disodique. Arch. Mal. prof. **21**, 115—130 (1960).

—, J. Ch.: Manganisme dans les mines d'Idikel, Tafraout (Agadir). Maroc méd. **37**, 445—462 (1958).

Rodier, J.: Cité par Rivet dans l'article: „Le manganisme dans les mines marocaines". Presse méd. **1950**, 58.

— Etude de l'action détoxicante de l'EDTA. Arch. Mal. prof. **15**, 210—223 (1954).

— Etude des modifications biologiques dans le manganisme. Arch. Mal. prof. **16**, 435—442 (1955).

— Le manganisme au Maroc. Maroc. méd. **37**, 395, 429—454 (1958).

Roldán, V. U.: Le manganisme professionnel. Observations cliniques. III. Congrès Amer. Med. Travail. Caracas, **37**, 100—104, 1956. [En espagnol.]

Ruhadze, A. K.: Cité par Kavtasi.

Saradjvili: Cité par Kavtasi.

Scander, A., and H. A. Sallam: A report on 11 cases of chronic manganese poisoning. J. Egypt. med. Ass. **19**, 57 (1936). Cité par Baader.

Schlockow: Eigenartiges Rückenmarksleiden der Zinkhüttenarbeiter. Dtsch. med. Wschr. **1**, 208—210, 221, 222 (1879). Cité par Heine.

Schüler, P., H. Oyanguren, V. Maturana, A. Valenzuela, E. Cruz, V. Plaza, E. Schmidt, R. Haddad: Manganese Poisoning. Industr. Med. Surg. **26**, 167 to 173 (1957).

Souper: On the effects of black oxide of manganese when inhaled into the lungs. Brit. Ana. Med. Pharm. **1**, 41 (1837). Cité par Baader.

Suzuki, Y., K. Nishiyama, M. Doi, T. Hirose and H. Shibata. Studies on chronic manganese poisoning. Tokushima J. exp. Med. 124—132 (1960).

Sykora, J., Z. Köcher and V. Eybl: Contribution to the metabolism of $MnNa_2$. A.M.A. Arch. industr. Hlth **21**, 36—39 (1960).

Voss, H.: Über das Vorkommen von beruflichen Manganvergiftungen in der Stahlindustrie. (Anläßlich eines Falles von Manganismus bei einem Ferromanganmüller.) Gewerbehyg. Arch. Gewerbepath. **9**, 453—465 (1939).

Wassermann, M., V. Voiculescu, B. Polinger, A. Solomonovici, G. Pendefunda, S. Rutchinski, I. Kleinstein, A. Ionescu, H. Feller et Antonovici: Contributions à la connaissance et la prophylaxie du manganisme dans les mines de manganèse de Roumanie. Acad. R.P.R. Fil. Iassi, St. Cercet, Ştiinţifice **5** (1954). (En roumain).

Prof. Ag. M. Wassermann,
The Hebrew University, Hadassah Medical School, Jerusalem (Israel)

Dr. Georgeta Mihail,
Chef de laboratoire. Institut d'Hygiène et Santé Publique R.P.R., Filiale de Iassy, Section Hygiène du Travail, Iassy (Roumanie)

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene 18, 698—717 (1961)

Aus dem Institut für Arbeitshygiene der Akademie für Sozialhygiene, Arbeitshygiene und ärztliche Fortbildung, Berlin-Lichtenberg
(Direktor: Prof. Dr. A. Brandt)

Zur Frage der Schädigung von Leber und Niere durch Tetrahydrofuran

Von

W. Jochmann, Berlin

Mit 9 Textabbildungen

(Eingegangen am 7. August 1961)

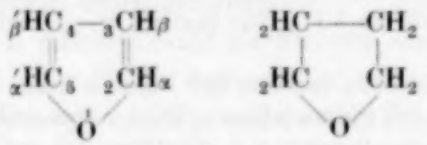
Tetrahydrofuran (THF) gilt heute als ein wichtiges technisches Lösungsmittel. Es hat auch eine große Bedeutung als Ausgangs- und Zwischenprodukt in der chemischen Industrie. Der Ausgangspunkt dieser Arbeit ist die Tatsache, daß die Autoren Hofmann und Oettel auf Grund einiger von ihnen mit THF durchgeführten Tierversuche die Ansicht vertreten, daß dieses keine Leber- und Nierenschäden hervorruft. Da diese Meinung jedoch im direkten Widerspruch zu den Erkenntnissen anderer Autoren steht und THF in der 1952 vom Ministerium für Arbeit herausgegebenen Arbeitsschutzbestimmung Nr. 728 zu den Lösungsmitteln der Gefährdungsgruppe 1 gezählt wird, d. h. zu den Stoffen, die am meisten gesundheitsgefährdend für den menschlichen Organismus sind, soll in dieser Arbeit anhand eigener Versuche ein Beitrag zur Klärung dieser Meinungsverschiedenheiten geliefert werden.

Im folgenden soll zuerst nun auf die physikalischen und chemischen Eigenschaften des THF eingegangen und später ein kurzer Überblick über die von den verschiedenen Autoren bisher durchgeführten Tierexperimente vermittelt werden.

Tetrahydrofuran (THF) oder — wie es auch genannt wird — Furantetrahydrid oder Tetramethylenoxyd ist das vielseitigste Lösungsmittel, das die Technik kennt (Blücher). Es ist eine farblose Flüssigkeit von durchdringendem ätherischen Geruch und brennendem, ein wenig bitterem Geschmack. THF ist mit Wasser und Alkohol in jedem Verhältnis mischbar und vereinigt nach Chremer und Schuhler in sich die Vorzüge der aromatischen Solventien als gutes Lösungsmittel für Fette mit der Wasserlöslichkeit aliphatischer Lösungsmittel wie Äthanol und Aceton. THF dient als Ausgangsprodukt für die Gewinnung von Buna, Kautschuk und Nylon (Blücher). Auch für das klinische Laboratorium ist es heute als Lösungsmittel unentbehrlich, so z. B. in der Serumdiagnostik (Chremer und Schuhler), Papierchromatographie (Hartkamp u. Specker) und Mikroskoptechnik (Nultsch).

THF ist, wie Schema 1 zeigt, ein hydriertes Furan. Die Furane bestehen aus einem fünfgliedrigen heterocyclischen Ring mit dem Heteroatom Sauerstoff außer den vier Kohlenstoff-Atomen. Jedes dieser Kohlenstoff-Atome ist durch eine Doppelbindung untereinander und durch die Bindung eines Wasserstoff-Atomes

abgesättigt. Das Furan erhielt seinen Namen vom Furfurol, dem Furanaldehyd, der sich aus der Kleie (= furfur) in reichlicher Menge darstellen läßt (KARRER).



Schema 1. Das Formelbild zeigt links den Furanring und rechts daneben das durch die Hydrierung des Furans entstandene Tetrahydrofuran

Drei chemische Eigenschaften des THF sind besonders erwähnenswert: die schnelle Peroxydbildung, auf die später noch genauer eingegangen wird, die leicht erreichbare Chlorierung, die nach GOEBEL zur Sprengung des Furanringes führt und die besondere Polymerisationsfähigkeit des THF (WINTER, RAUSCH), die für die chemische Industrie sehr bedeutungsvoll ist.

Hieraus ist zu ersehen, daß das THF für viele Bereiche der Industrie von großer Wichtigkeit ist und noch immer mehr an Interesse gewinnen wird und daß deshalb die Frage nach der Toxicität des THF von erheblicher Bedeutung ist. Es sind erst wenige tierexperimentelle Untersuchungen mit THF durchgeführt worden.

LEHMANN und FLURY beziehen sich bei ihren Angaben über die Toxicität des THF auf Tierversuche von GROSS. Als Versuchstiere benutzt GROSS Katzen, Kaninchen, Ratten und Meerschweinchen. Die Tiere bekamen entweder eine einmalige hohe orale Dosis von THF oder sie mußten einmal (1—8 Std 10 mg/Liter bis 400 mg/Liter) oder mehrmals, dann täglich mehrere Stunden lang (10 mg/Liter 8 Std täglich an 20 Tagen) THF-haltige Gasmischungen einatmen.

GROSS fand eine starke lokale Reizung des Kaninchenohres (Rötung, Schwellung, Ätzstellen, Abheilung mit Narbenbildung) nach der Bepinselung sowohl mit der unverdünnten als auch mit der 50%igen wäßrigen THF-Lösung, eine schwache Reizung trat auf bei der 20%igen, keine Reizung war bei der 10%igen wäßrigen Lösung zu sehen. Die Verfütterung einer 20%igen wäßrigen Lösung an Kaninchen reizte die Magen- und Darmschleimhaut sehr stark (Entzündungen, Nekrosen und Blutungen der Magenschleimhaut, Durchfall). Bei der Inhalation THF-haltiger Dämpfe beobachtete er schon in Konzentrationen von 10 mg/Liter eine Reizung an den zugängigen Schleimhäuten der Versuchstiere (Speichelfluß, Schnauzenlecken, Schnupfen, Tränenträufeln, Zukneifen der Lider). Die letale Dosis wird von ihm für eine 20%ige wäßrige THF-Lösung mit 2,5 g/kg (2,8 ml/kg) Körpergewicht angegeben. Bei den Tieren, die diese Dosis erhalten hatten, konnte er neben Reizerscheinungen an den Verdauungsorganen zum Teil beträchtliche Veränderungen an der Leber und an der Niere feststellen (Schädigung des harnbereitenden Apparates, in der Leber entzündliche Prozesse). In seinen Einatmungsversuchen sah GROSS ebenfalls erhebliche Leber- und Nierenschäden, gleichzeitig aber auch lokale Reizerscheinungen an den Lungen, in einem Falle sogar eine Pneumonie mit eitriger Pleuritis.

Von der Badischen Anilin- und Sodafabrik (Ludwigshafen) wurden CHREMER und SCHUHLER einige Angaben über die Toxicität des THF übermittelt. Die letale Dosis wird beim Kaninchen mit 2,8 g/kg Körpergewicht angegeben. Es wurde erwähnt, daß die Einatmung von 200 mg/Liter nach einer Stunde zum Tode führt und daß dann Lungen- und Nierenschädigungen festgestellt wurden. In laboratoriumsüblichen Konzentrationen wäre mit wesentlichen Nebenwirkungen im allgemeinen nicht zu rechnen. Wichtig wäre jedoch, sich vor allzu starker Benetzung der Haut zu hüten, weil es dann — vermutlich bedingt durch eine Entfettung — zur Hautreizung und zur Ausbildung von flüchtigen Erythemen kommen könnte.

Einatmungsversuche mit verschiedenen Furankörpern, so auch mit THF, führten Henderson und Smith durch. Histologisch sahen sie bei Ratten entzündliche Veränderungen an der Lunge und leichte Degenerationserscheinungen an der Leber. Nach ihnen wurde die LD_{100} für Ratten im „Handbook of Toxicology" mit 190 mg/Liter angegeben.

Stoughton und Robbins fanden bei Mäusen eine LD_{100} von 144 mg/Liter. Interessant ist, daß sie bei einem akuten Toxicitätsversuch an einem Hund ante exitum eine starke Blutdrucksenkung feststellten, die auf ein akutes Kreislaufversagen schließen läßt.

Abschließend möchte ich noch einmal auf die schon eingangs zitierten Untersuchungsergebnisse von Hofmann und Oettel hinweisen. Sie gaben Katzen und Kaninchen entweder hohe orale Gaben von THF (1×3 ml bis 25×1 ml/kg), oder sie ließen Gasmischungen verschiedener Konzentrationen (10×3 bis 30×6 Std 17000—3400 ml/m³ = 50—10 mg/Liter) über eine gewisse Zeit einatmen. Sie konnten, wie schon erwähnt, beim THF im Gegensatz zum Dioxan weder histologisch noch durch Funktionsproben der Leber und Niere an diesen Organen pathologische Befunde feststellen.

Die Frage der chemischen Umwandlung des THF in vivo wurde von Borbély, Henderson und Smith diskutiert. Borbély hielt den stofflichen Ab- und Umbau von THF für völlig ungeklärt, nahm aber als sicher eine Oxalsäurebildung an, die er für die nephrotoxische Wirkung des THF verantwortlich machte. Henderson und Smith vermuteten eine Umwandlung von THF in 1,4 Butylenglykol und Succinylsäure und von Furan in Oxalsäure.

Experimentelle Untersuchungen

1. Tiermaterial und Tierhaltung

Sämtliche in den zwei Vorversuchen und in den beiden Hauptversuchen verwendeten Tiere waren aus der eigenen Tierzucht des Instituts für Arbeitshygiene. Es handelte sich bei den einzelnen Tierarten nicht um genetisch einheitliche Tierstämme. Keines der benutzten Tiere war schon zu einem anderen Tierversuch verwendet worden. Für den ersten Vorversuch wurden Kaninchen, und zwar weiße Wiener, genommen. Die Tiere waren zwei Jahre alt und wogen etwa 3750 g. Das Futter bestand bei ihnen hauptsächlich aus Möhren, Kohl und Heu. Die Kaninchen befanden sich in einem Einzelkäfig im Freien bei normaler sommerlicher Außentemperatur. Als Streu wurden, wie auch allen anderen Tieren, Holzspäne gegeben.

Die in dem zweiten Vorversuch und in den beiden Hauptversuchen benutzten Ratten waren junge Albino-Ratten. Zur Zeit des Versuchsbeginnes betrug ihr Alter 2—3 Monate, ihr Körpergewicht lag zwischen 90 und 150 g. Die Tiere bekamen eine einheitliche naturhafte Nahrung bestehend aus Grünfutter, Möhren, Mais und Hafer. Einmal wöchentlich erhielten sie Fleischfutter, außerdem wurden der Nahrung das Polyvitaminpräparat Mykostin und Futterkalk zugesetzt.

Außer Albino-Ratten kamen auch weiße Mäuse für den akuten Toxicitätsversuch in Anwendung. Die Mäuse waren zu Versuchsbeginn

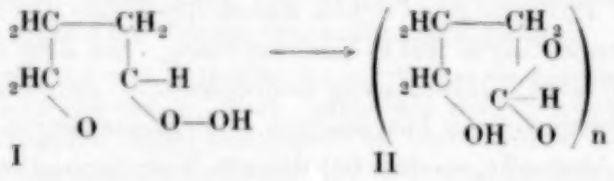
etwa drei Monate alt und wogen zwischen 12 und 18 g. Sie wurden mit einer einheitlichen Standardnahrung gefüttert, die vorzugsweise aus Hafer und Möhren sowie Brot bestand.

Die Ratten waren einzeln oder zu zweien, die Mäuse zu fünfen in einem Glaskäfig bei einer Raumtemperatur von etwa 20—22° C untergebracht. Bei allen Versuchsreihen wurde den Tieren Wasser ad libitum gegeben.

2. Vorversuche

Hofmann und Oettel begründeten den Unterschied zwischen dem Resultat ihrer Arbeit und den Ergebnissen früherer Autoren (Lehmann und Flury, Henderson und Smith usw.) mit der leichten Peroxydbildung des THF. Sie führten sowohl die in verschiedenen Versuchen beobachteten stärkeren Hautreizungen wie auch die dabei gefundenen Leber- und Nierenschäden auf diese zurück. Nach Rein ließ sich ein Peroxydgehalt beim destillierten THF meistenteils bereits nach Stunden mit den üblichen Peroxydreagentien nachweisen. Er fand, daß THF ein außerordentlich starkes Oxydationsmittel ist, das selbst sehr beständige Verbindungen energisch anzugreifen vermag, und daß das mit Peroxyden angereicherte THF leicht eine Explosion hervorrufen kann.

Es bildet sich hier nach Criegee primär ein Peroxyd I, das beim Stehen oder Erwärmen allmählich in ein hochexplosives Alkylidenperoxyd übergehen kann, wie aus Schema 2 zu ersehen ist.



Schema 2. Das Formelbild zeigt ein primär gebildetes Tetrahydrofuranperoxyd, das sich in das rechts danebenstehende Alkylidenperoxyd umwandeln kann

Es ist somit verständlich, daß ein mit Peroxyden angereichertes THF infolge seiner wesentlich stärkeren Reaktionsfähigkeit als Oxydationsmittel auch erheblich gefährlicher für den tierischen Organismus ist. Da aber bereits das frisch von den I.G. Farbenwerken Leverkusen bezogene THF nach Jaenicke peroxydhaltig und feucht ist und das destillierte THF schon nach Stunden wieder einen Peroxydgehalt aufweist, ist ein Arbeiten mit einem peroxydfreien THF nur dann möglich, wenn man es sofort nach der Destillation verwendet oder durch Zusatz von Reduktionsmitteln und sog. negativen Katalysatoren die Peroxydbildung gänzlich unterdrückt (Rein). Hieraus ergibt sich, daß das in der Industrie und im Labor benutzte THF im allgemeinen auch bei sorgfältigster Lagerung einen gewissen Peroxydgehalt beim Gebrauch besitzen wird.

Es schien mir nun wichtig zu sein, das normalerweise im Handel erhältliche THF, so wie es an die Industrie und für das Labor geliefert wird, für die im folgenden von mir durchzuführenden Versuche zu verwenden und es auf seine leber- und nierenschädigende Wirkung zu untersuchen.

Als THF wurde eine Importware benutzt von der Firma Riedel de Haen zur chromatographischen Analyse. Zur Vermeidung einer stärkeren Peroxydbildung wurde es unter festem Verschluß im Eisschrankaufbewahrt und sofort nach Entnahme der nötigen Flüssigkeitsmenge wieder in diesen zurückgestellt. Der genaue Peroxydgehalt wurde aus den oben geschilderten Gründen nicht festgestellt.

Erster Vorversuch zur Klärung der Hautempfindlichkeit

a) Versuchsanordnung und Methodik. Es wurde die lokalreizende Wirkung verschiedenstarker wäßriger THF-Lösungen an den Conjunctiven des Kaninchenauges geprüft. Zur Lösungsherstellung wurde neben dem schon geschilderten THF einfach destilliertes Wasser benutzt. Es wurde eine 10%ige, 20%ige und 50%ige wäßrige THF-Lösung hergestellt. Je ein Tropfen wurde in den rechten Bindehautsack eines Kaninchenauges geträufelt und die lokalreizende Wirkung beobachtet.

b) Beschreibung der Befunde. Beim Kaninchen 1, das eine 10%ige THF-Lösung erhalten hatte, war nur eine leichte Rötung auf den Conjunctiven zu sehen, die schon nach 20 min verschwand. Bei dem Kaninchen 2 konnten deutliche Entzündungen beobachtet werden im Sinne einer akuten Conjunctivitis und Keratitis; eine Rötung, petechiale Blutungen, teilweise starke ödematöse Verquellungen, stärkere Gefäßzeichnung und Trübung der Cornea waren die Folge der bei diesem Tier vorgenommenen 20%igen THF-Einträufelung. Bei dem Kaninchen 3 — es hatte die 50%ige THF-Lösung bekommen — zeigten sich die beim Kaninchen 2 festgestellten entzündlichen Veränderungen in einem noch viel stärkeren Ausmaße, so daß bei diesem Tier nach einer guten Woche noch eine geringe Rötung und Reste der Blutungsherde an den Conjunctiven sowie an verschiedenen Stellen der Cornea zu sehen waren.

c) Diskussion der Befunde. Dieser Vorversuch ließ erkennen, daß durch eine wäßrige THF-Lösung in höheren Konzentrationen von 20% und 50% stark lokalreizende Effekte an den Conjunctiven des Kaninchenauges ausgelöst wurden. Deshalb benutzte ich für den nächsten Vorversuch statt Wasser als Lösungsmittel Sojabohnenöl.

Zusammenfassend läßt sich sagen: THF ist lipoid- und wasserlöslich, hat ein kleines Molekulargewicht und fördert durch seine lokalreizende Wirkung die Durchblutung der behandelten Gewebsabschnitte. Man muß somit annehmen, daß es schnell und fast vollständig bei Applikation von der Darmwand oder vom Peritoneum resorbiert wird.

Die Lunge ist durch ihre spezielle Gewebsstruktur besonders für die Diffusion solcher Stoffe wie THF geeignet. Eine gewerbliche Schädigung könnte im allgemeinen wohl nur über eine sehr oft wiederholte Inhalation von THF-haltigen Dämpfen erfolgen. Bei Inhalationsversuchen solcher kleinen Tiere wie Ratten und Mäuse befinden sich normalerweise viele Tiere in einem Versuchskäfig. Die Atemfrequenz und Atemtiefe ist bei

den einzelnen Tieren aber unterschiedlich, wie auch bei demselben Tier innerhalb einzelner Zeitabschnitte des Versuches. Dadurch ist eine genaue Dosierung von Gasgemischen für jedes Tier nicht möglich. Es läßt sich also nicht die genaue Menge THF errechnen, die ein jedes Tier während einer gewissen Zeiteinheit zu sich genommen hat, zumal wenn es sich um ein Narkoticum handelt, das infolge seiner zentraldämpfenden Wirkung zu einer erheblichen Inaktivität und damit zur Grundumsatzsenkung bei den Tieren führen kann. Da nur die prinzipielle Frage einer Schädigung von Leber und Niere geklärt werden sollte, wurden von mir im Gegensatz zu den schon erwähnten früheren Autoren keine Inhalationsversuche durchgeführt.

Bei der oralen Applikation kann infolge einer Gastroenteritis, die sich in jedem Falle durch die Schleimhautreizung einstellen würde, ein Teil der injizierten Menge vor allem bei wiederholter Gabe erbrochen oder durch Diarrhoe ausgeschieden werden. Somit läßt sich die von der Darmwand resorbierte Menge von THF nicht sicher angeben. Deshalb wurde die orale Applikation nur zum Zwecke des Vergleiches durchgeführt und sonst die intraperitoneale Gabe als Methode der Wahl bevorzugt.

Zweiter Vorversuch: Erkennung der akuten Toxicität des Tetrahydrofurans bei intraperitonealer Applikation

a) Versuchsanordnung und Methodik. Es wurden zur Orientierung fünf Albino-Ratten in den Versuch genommen. Nach Herstellung einer 20%igen öligen Lösung von THF wurde diese den Tieren mit einer 1 ml-Insulinspritze, die eine 0,02 ml-Eichung besaß und eine Ablesungsgenauigkeit von 0,01 ml erlaubte, intraperitoneal injiziert. Es wurde an jedem Tage eine frische THF-Lösung hergestellt. Es erhielten täglich in Milliliter pro Kilogramm Körpergewicht: Ratte 1: 2,5 ml THF = 12,5 ml THF-Lösung; Ratte 2: 1,25 ml THF = 6,25 ml THF-Lösung; Ratte 3—5: 0,25 ml THF = 1,25 ml THF-Lösung.

b) Resultate. Ratte 1 fiel nach 3 min in eine tiefe Narkose. Abwehr- und Cornealreflexe fehlten, die Atmung war abgeschwächt. Dieses Bild hielt ungefähr 5 Std an. Nach der 6. Std reagierte das Tier wieder vollständig normal. Es wurde in den beiden darauffolgenden Tagen die Injektion wiederholt, wobei sich dieselben narkotischen Erscheinungen einstellten. Der Allgemeinzustand des Tieres verschlechterte sich zusehends, die Atmung wurde langsamer und schwächer. Außerhalb der Narkose zeigte das Tier Gleichgewichtsstörungen — es lief fortwährend im Kreise. Ungefähr 3 Std nach der dritten Injektion starb es in der Narkose.

Ratte 2 zeigte nach der Injektion (nach 3 min) eine mittelschwere Narkose. Corneal- und Abwehrreflexe waren schwach auslösbar. Das Tier konnte sich für einen Moment an einem senkrechten Gitter festhalten. Die Narkose dauerte ungefähr 4 Std. In den darauffolgenden Tagen zeigte sich das gleiche Bild. Die narkotischen Erscheinungen wurden aber bei wiederholten Injektionen schwächer.

Die Ratten 3—5 wiesen ungefähr 10 min nach der Injektion eine geringe Benommenheit und Reaktionsträgheit auf, die etwa 5—15 min andauerte. Auch während dieser Zeit konnten Abwehrreflexe in abgeschwächter Form deutlich ausgelöst werden. In den nächsten Tagen stellten sich bei den Tieren nach den mit der gleichen Dosis erfolgten Injektionen keine bemerkenswerten narkotischen Erscheinungen mehr ein.

c) Diskussion der Resultate. Das rasche Eintreten der Narkose nach ungefähr 3 min bei Ratte 1 bestätigte die Annahme, daß ein großer Teil des THF vom Peritoneum sehr schnell resorbiert wurde. Außerdem deutete der Orientierungsversuch an, daß die bei der oralen Applikation einer 20%igen wäßrigen THF-Lösung von Gross angegebene Menge von 2,5 g/kg als Dosis letalis auch etwa der Menge entsprechen dürfte, die sich für eine 20%ige ölige THF-Lösung bei intraperitonealer Applikation finden lassen würde. Es folgt daraus, daß zur Erzeugung von Leber- und Nierenschäden durch wiederholte Gaben von THF bei intraperitonealer Applikation die tägliche Dosis nur einen Teil von 2,5 g/kg betragen dürfte, damit die Tiere längere Zeit im Versuch am Leben bleiben könnten. Ich hielt es nun für wichtig, das genaue Verhältnis festzustellen zwischen den Dosen, die von mir im chronischen Toxicitätsversuch den Ratten gegeben werden sollten, und der Menge, die die LD_{50} bzw. LD_{90} ergibt. Dadurch ist ein besserer Vergleich mit den Arbeiten der eingangs erwähnten Autoren möglich. Außerdem kann somit errechnet werden, welcher Dosisanteil einer LD_{50} oder einer LD_{90} nach längerer Gabe noch zu Leber- und Nierenschäden führen würde.

Es wurden nun zwei Hauptversuche durchgeführt: der erste zur Bestimmung der akuten Toxicität für verschiedene Applikationsarten bei Ratten und zum Vergleich einer Applikationsart bei Mäusen; der zweite zur Bestimmung der chronischen Toxicität durch Feststellung eventuell auftretender Leber- und Nierenschäden.

Erster Hauptversuch: Feststellung der akuten Toxicität des Tetrahydrofurans

a) Versuchsanordnung und Methodik. Es wurden 5 Ratten oder 10 Mäuse zu einer Versuchsreihe zusammengefaßt. Jedes Tier derselben Versuchsreihe erhielt die gleiche Dosis durch die gleiche Applikationsart injiziert. Mehrere Versuchsreihen bildeten eine Gruppe. Tiere verschiedener Versuchsreihen, aber der gleichen Gruppe bekamen unterschiedlich genau abgestufte Mengen derselben THF-Lösung durch die gleiche Applikationsart gespritzt. Die Gruppen unterschieden sich entweder durch die Applikationsart oder durch das Lösungsmittel oder durch das Tiermaterial. Es wurden fünf Gruppen mit einer unterschiedlichen Zahl von Versuchsreihen gebildet. Die Dosiszuwachsrate der einzelnen Versuchsreihen betrug bei den Gruppen 4 und 5 0,5 ml, bei allen anderen Gruppen 1,0 ml THF. Die Gruppen sahen folgendermaßen aus:

Gruppe 1: 30 Ratten in sechs Versuchsreihen 4—9 ml THF oral in Form einer 20%igen öligen Lösung.

Gruppe 2: 30 Ratten in sechs Versuchsreihen 3—8 ml THF oral in Form einer 20%igen wäßrigen Lösung.

Gruppe 3: 20 Ratten in vier Versuchsreihen 2—5 ml THF intraperitoneal in Form einer 20%igen öligen Lösung.

Gruppe 4: 20 Ratten in vier Versuchsreihen 0,5—2,0 ml THF intraperitoneal in Form einer 20%igen wäßrigen Lösung.

Gruppe 5: 70 Mäuse in sieben Versuchsreihen 1—4 ml THF intraperitoneal in Form einer 20%igen öligen Lösung.

b) Resultate. Eine starke narkotische Wirkung zeigten die Tiere nur bei hohen Dosen. Die Beobachtungen wurden schon bei den Ratten 1 und 2 geschildert. Die Tiere fielen in eine starke Narkose, die je nach der individuellen Empfindlichkeit der Tiere $^1/_2$—6 Std anhielt. Bei sehr starken Dosen kam es zum völligen Erlöschen von Bewegungs- und Stellreflexen. Die verstorbenen Tiere zeigten makroskopisch bei der Sektion keine besonderen Befunde.

Histologische Untersuchungsbefunde. Von einem Tier oder von zwei Tieren jeder Versuchsreihe des akuten Versuches wurden Leber und Nieren untersucht. Die angefertigten Schnitte waren mit Hämatoxylin, van Gieson oder Sudan III angefärbt. Die wesentlichsten Untersuchungsergebnisse wurden tabellarisch festgehalten. Von 14 untersuchten Ratten wiesen 10, von 8 Mäusen 7 eine Leberschädigung auf. In einigen Fällen war eine geringe Einzelzellverfettung, fast immer waren aber Einzel- und Gruppennekrosen zu sehen. Die Nieren ließen das Bild einer akuten Nephrose mit Eiweißzylindern in den Kapselräumen der Glomeruli und in den einzelnen Tubulusabschnitten erkennen.

Die Ergebnisse der Mortalität der einzelnen akuten Toxicitätsversuche wurden in Tabelle 1 und 2 zusammengefaßt. Aus der Tabelle 1 über die akute Toxicitätsbestimmung bei Mäusen ist zu entnehmen, daß bis zum zehnten Tage Tiere gestorben sind. Deshalb wurden beim Mäuseversuch die LD_{50} für den ersten, zweiten, dritten und zehnten Tag, die LD_{90} für den ersten und zehnten Tag errechnet und die gefundenen Werte in der Tabelle 1 angegeben. Für die akute Toxicitätsbestimmung bei Ratten wurden die Tiere als tot gewertet, die bis zum dritten Tage gestorben waren. Der Gesamtversuch wurde in Tabelle 2 zusammengefaßt.

c) Diskussion der Resultate. Nach Trevan wird als Maß zur Bestimmung der Toxizität eines Präparates die LD_{50} angegeben. Um eine genauere Aussage für die Toxicität eines Stoffes zu erhalten, ist es aber auch wichtig, Dosen zu bestimmen, die eine nahezu 100%ige Wirkung hervorrufen, wie z. B. die LD_{90}, was rechnerisch bedeutend mehr Schwierigkeiten bereitet. Erst aus der Differenz zwischen der LD_{50} und z. B. der LD_{90} kann man erkennen, ob der untersuchte Stoff eine kleine oder große Toleranz besitzt; denn je kleiner die Varianz ist, desto größer ist bei einer Änderung der Dosis die Mortalitätszu- oder -abnahme.

Tabelle 1. *Ergebnisse des akuten Toxicitätsversuches bei Mäusen*

Anzahl der Tiere je Versuchsreihe	10	10	10	10	10	10	10
Menge des THF in ml	1,0	1,5	2,0	2,5	3,0	3,5	4,0
Versuchsdauer in Tagen	Anzahl der gestorbenen Tiere						
1	0	0	0	1	6	8	7
2	0	0	0	3	3	2	3
3	0	0	0	1	0	0	0
4	0	0	0	1	0	0	0
5	1	0	0	1	0	0	0
6	0	1	0	0	0	0	0
7	0	0	1	0	0	0	0
8	0	0	0	0	0	0	0
9	0	0	1	0	0	0	0
10	1	0	0	0	0	0	0
20	0	0	0	0	0	0	0
30	0	0	0	0	0	0	0
Gesamtzahl der gestorbenen Tiere:							
nach 3 Tagen	0	0	0	5	9	10	10
nach 10 Tagen	2	1	2	7	9	10	10
Gesamtzahl der am Leben gebliebenen Tiere:							
nach 3 Tagen	10	10	10	5	1	0	0
nach 10 Tagen	8	9	8	3	1	0	0

Applikation: THF als 20%ige ölige Lösung *intraperitoneal*

LD_{50} nach einem Tage	*3,07*	Grenzen: 2,74—3,45
LD_{90}	*4,17*	Grenzen: 2,44—7,15 (nach Probitanalyse)
LD_{50} nach 2 Tagen	*2,57*	
LD_{50} nach 3 Tagen	*2,51*	
LD_{50} nach 10 Tagen	*2,24*	Grenzen: 2,0—2,51
LD_{90}	*3,05*	Grenzen: 1,95—4,78 (nach Probitanalyse)

Zur Errechnung der LD_{50} konnte in drei Fällen bei Tabelle 1 und 2 die Probitanalyse angewandt werden, die auch die Bestimmung der LD_{90} gestattet. Ich habe die Maximum-Likelihood-Methode, die mit korrigierten Probits arbeitet, benutzt (WEBER). Ich konnte dann auch die mittleren Abweichungen der LD_{50} und der LD_{90} errechnen. War das Zahlenmaterial zu ungünstig für die Probitanalyse, so habe ich ein von VAN DER WAERDEN angegebenes Verfahren benutzt.

Nach HAUSCHILD zeigt die graphische Darstellung einer Dosis-Wirkungskurve entweder einen linearen Verlauf, der aber recht selten ist, oder die Form einer Alles-oder-Nichts-Kurve (Summenkurve oder Summenprozentkurve der Gauß-Verteilung), die auf Reaktionen nach dem Massenwirkungsgesetz schließen läßt, oder das Bild einer Exponentialkurve, die z. B. für Fermenthemmungsvorgänge charakteristisch ist. Die Summenprozentkurve über die Toxicität wird nach WEBER

Tabelle 2. *Ergebnisse des akuten Toxicitätsversuches bei Ratten*

THF als 20 %ige ölige Lösung		THF als 20 %ige wäßrige Lösung	
Menge des THF in ml/kg Körpergewicht	Zahl der Tiere: 5	Menge des THF in ml/kg Körpergewicht	Zahl der Tiere: 5
Applikation: *oral*			
4	— — — — —	3	— — — — —
5	× — — — —	4	× × × — —
6	× — — — —	5	× × × × —
7	× × — — —	6	× × × × —
8	× × × × —	7	× × × × —
9	× × × × ×	8	× × × × ×
$LD_{50} = 6{,}98$ Grenzen: 5,69—8,56		$LD_{50} = 4{,}25$	
$LD_{90} = 8{,}45$ Grenzen: 5,92—12,09 (nach Probitanalyse)			
Applikation: *intraperitoneal*			
2	— — — — —	0,5	— — — — —
3	× × × — —	1,0	× × × — —
4	× × × × —	1,5	× × × × —
5	× × × × ×	2,0	× × × × ×
$LD_{50} = 2{,}96$		$LD_{50} = 1{,}47$	

— = Tiere, die nach erfolgter Injektion nach drei Tagen noch gelebt haben.
× = Tiere, die nach erfolgter Injektion innerhalb von drei Tagen gestorben waren.

schlechthin als Dosis-Wirkungskurve bezeichnet. HAZEN zeigte, daß sich die Summenkurve durch Transformation der Ordinatenskala in eine Gerade überführen läßt. Auf diesem Prinzip baut die Probittransformation auf. Hierbei ist die Ordinate nach dem Gaußschen Integral eingeteilt und auf der Abszisse werden im allgemeinen die Logarithmen der Dosen aufgetragen. Die logarithmische Transformation auf der Abszisse hat ihren Grund darin, daß nach WEBER

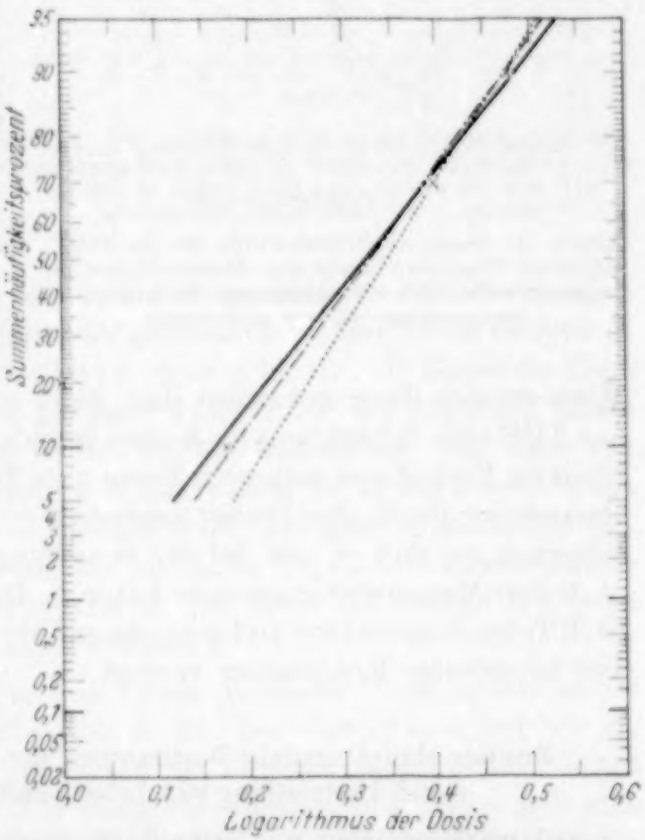


Abb. 1. Die Abbildung zeigt die in eine Gerade überführte Summenprozentkurve. Es ist zu sehen, daß nur drei Punkte direkt an der gezeichneten Geraden liegen und daß man infolge der wenigen vorhandenen Punkten durch diese auch einige andere Geraden (s. gestrichelte Linien) ziehen und als optimal hinstellen könnte

zwischen den angewandten Dosen (Giftdosis, Antigenmenge . . .) und der erzielten Wirkung (Gestorbene, Immunitätsgrad . . .) das Weber-Fechnersche psychophysische Grundgesetz gilt, nach dem die durch einen Reiz ausgelöste Reaktion nicht der Stärke des Reizes (angewandte Dosis), sondern dem Logarithmus desselben proportional ist.

Die Abb. 1 zeigt die graphische Darstellung einer transformierten Summenprozentkurve aus der Probitanalyse, die zum akuten Mäuseversuch gehört und bei der die LD_{50} nach zehn Tagen errechnet wurde (s. Tabelle 1). Es läßt sich leicht aus dieser Abb. erkennen, daß man durch das Überführen in eine Gerade für jeden Logarithmus einer Dosis die entsprechende Sterblichkeitsquote außer den Randwerten (größer als 95% oder kleiner als 5%) ablesen kann. In der Abb. 2 wurde die zu Abb. 1 gehörende Summenprozentkurve dargestellt. Die beiden Abb. 1 und 2 zeigen kurvenmäßig die Dosis letalis des akuten Mäuseversuches nach zehn Tagen.

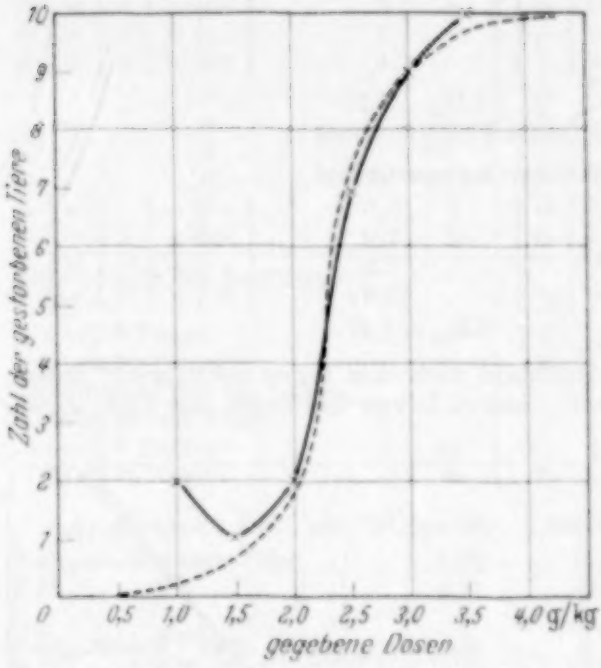


Abb. 2. In dieser Abbildung wurde die zu Abb. 3 gehörende Summenprozentkurve dargestellt und als gestrichelte Linie eine hierzu gedachte ideale Summenprozentkurve aufgetragen

Da bis zum zehnten Tage in diesem akuten Mäuseversuch Tiere gestorben sind, kann man hieraus schließen, daß das THF eine Schädigung im Körper bewirkt, die je nach der Höhe der Dosis im Verlauf von mehreren Tagen zum Tode führen kann. Die gute Darstellung durch die Probittransfusion (s. Abb. 1) läßt die Schlußfolgerung zu, daß es sich bei der Vergiftung mit THF um Reaktionen nach dem Massenwirkungsgesetz handelt. Der bei niedrigen Dosen erst nach Tagen eingetretene Tod weist darauf hin, daß hier eine zum größten Teil irreversible Kumulation vorliegt.

Zweiter Hauptversuch: Bestimmung der chronischen Toxicität durch Feststellung von Leber- und Nierenschäden

a) Versuchsanordnung und Methodik. Es wurden zwei Gruppen gebildet, jede mit verschiedenen Versuchsreihen. Die Gruppe A erhielt intraperitoneal eine 20%ige ölige, die Gruppe B oral eine 20%ige wäßrige THF-Lösung. Die orale Applikation

mit einer wäßrigen THF-Lösung war erfolgt, um eine eventuelle Schädigung der Leber durch zu große Ölzufuhr ausschließen zu können, wie sie durch die intraperitoneale Applikation bei der Gruppe A möglich wäre (die Tiere bekamen 1 ml pro Kilogramm bzw. 5 ml pro Kilogramm Körpergewicht Sojabohnenöl). An jedem Tage wurde eine frische THF-Lösung hergestellt.

Im einzelnen sah der Versuch wie folgt aus:

Gruppe A: In der ersten Versuchsreihe erhielten elf Ratten täglich 0,25 ml THF pro Kilogramm Körpergewicht, je nach Eintreten des Todes 2—4 Monate lang.

In der zweiten Versuchsreihe erhielten 15 Ratten täglich 1,25 ml THF pro Kilogramm Körpergewicht, je nach Eintreten des Todes 1—2 Monate lang.

Gruppe B: In der dritten Versuchsreihe erhielten fünf Ratten täglich 2,0 ml THF pro Kilogramm Körpergewicht, je nach Eintreten des Todes 2—4 Wochen lang.

In der vierten Versuchsreihe erhielten fünf Ratten täglich 2,5 ml THF pro Kilogramm Körpergewicht, je nach Eintreten des Todes 2—4 Wochen lang.

In der fünften Versuchsreihe erhielten fünf Ratten täglich 3,0 ml THF pro Kilogramm Körpergewicht, je nach Eintreten des Todes 2—4 Wochen lang.

Versuchsreihen mit Kontrolltieren wurden nicht gebildet, da bei ähnlichen Versuchen in unserem Institut Kontrolltiere aus der gleichen Zucht niemals von der Norm abweichende Befunde gezeigt hatten.

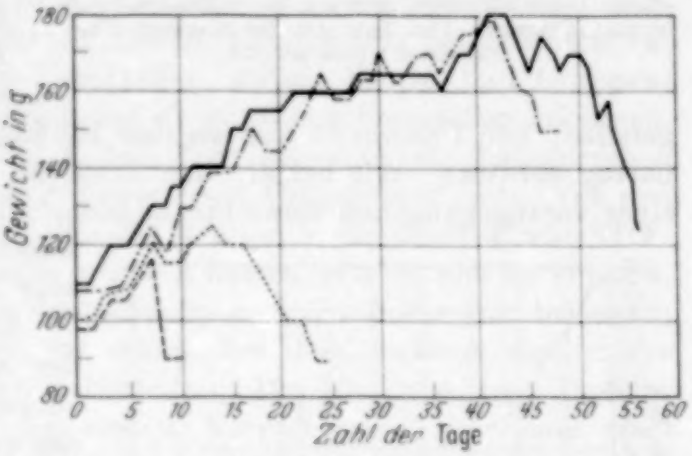


Abb. 3. Die Abbildung zeigt einige typische Gewichtskurven aus der zweiten Versuchsreihe der Gruppe A. Es läßt sich in jedem Falle ante exitum ein zum Teil beträchtlicher Gewichtsabfall feststellen

b) Resultate. Die für die Ratte 2 geschilderten Beobachtungen zeigten sich auch bei den Tieren der zweiten Versuchsreihe der Gruppe A, die die gleiche Dosis wie die Ratte 2 erhalten hatten. Je länger die Tiere im Versuch standen, desto geringer waren nach der Injektion akute narkotische Erscheinungen an den Ratten feststellbar. Die Tiere der ersten Versuchsreihe der Gruppe A ließen nach der ersten Injektion die schon bei den Ratten 3—5 beschriebenen geringen narkotischen Erscheinungen erkennen, die an den folgenden Tagen nach der Injektion im allgemeinen nicht mehr auftraten. Die Tiere der Gruppe B zeigten die gleichen Narkosebefunde wie Ratte 2.

Die Gewichtsänderung und die Sterblichkeit der Versuchstiere wurde kurvenmäßig festgehalten (s. Abb. 3—5). Der Gewichtsverlauf ließ erkennen, daß die Ratten zuerst gut an Gewicht zugenommen hatten und daß dann später 1—2 Wochen vor Eintritt des Todes sich eine plötzliche deutliche Gewichtsabnahme einstellte. Aus den Sterbekurven war eine unterschiedlich hohe Sterblichkeit ersichtlich entsprechend der

der Höhe der gegebenen Einzeldosen bei den Versuchsreihen. Außerdem ersieht man aus ihnen, daß einige Tiere schon sehr früh im Versuch starben, während andere verhältnismäßig lange am Leben blieben.

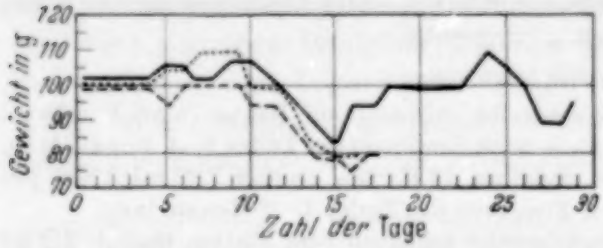


Abb. 4. Auf dieser Abbildung sind einige Gewichtskurven der fünften Versuchsreihe der Gruppe B zu sehen. Auch hier kann man den Gewichtsabfall ante exitum erkennen. Das Tier mit der längsten Überlebenszeit wurde getötet

Bei den Tieren der Gruppe A war der Bauch, wenn sie 2—3 Wochen im Versuch standen, meist etwas aufgetrieben, die Haare waren vor allem an der Bauchgegend und an den Füßen hellbraun verfärbt, teilweise verklebt und ausgefallen. Die Unterhaut war an den Injektionsstellen meist erheblich narbig verdickt. Wie schon oben erwähnt, magerten die Tiere nach einer vorangegangenen Gewichtszunahme zum Teil sehr stark ab und sahen dann, bevor sie starben, sehr kachektisch aus.

Abb. 5. Die Abbildung zeigt kurvenmäßig die Sterblichkeit der Ratten aus den beiden Versuchsreihen der Gruppe A. Die erste Versuchsreihe ist gestrichelt, die zweite liniert gezeichnet. Zu den 15 Tieren der zweiten Versuchsreihe wurde noch das eine Tier aus dem Vorversuch hinzugefügt. Es ist eine erheblich höhere Sterblichkeit bei der zweiten Versuchsreihe zu erkennen, bei welcher die Ratten die fünffache Dosis der ersten Versuchsreihe oder $^1/_5$ der LD_{50} erhalten hatten. Die senkrechte Linie trennt die Anzahl der gestorbenen Tiere von denen, die am Schluß des Versuches getötet wurden

Sektionsbefund. Die Ratten der ersten Versuchsreihe (Versuchsdauer 2—3 Wochen) und der zweiten Versuchsreihe (Versuchsdauer 2—4 Monate) der Gruppe A zeigten das Bild einer diffusen Peritonitis, wenn sie die eben in den Klammern erwähnte Zeit im Versuch waren. Häufig war der Magen etwa walnußgroß und dann mit frischem Speisebrei gefüllt. Man konnte oft starke fibrinös eitrige Verwachsungen der Dünndarmschlingen untereinander, teilweise auch mit Leber, Milz und Nieren sehen. Die Leber war manchmal etwas vergrößert und zeigte auf der Oberfläche stecknadelkopfgroße Beläge, bestehend aus Fibrin, Leukocyten und Fettkügelchen. Die Bauchhöhle enthielt oft 1—2 ml Öl, meist aber war kein THF-Geruch mehr feststellbar. Die Darmschlingen waren oft hämorrhagisch infarciert, gebläht und mit gelbem Brei angefüllt. Die anderen Organe waren blutreich und zeigten makroskopisch keine Besonderheiten.

Die Ratten der Versuchsreihen 3—5 der Gruppe B wiesen bei der Sektion keine besonderen pathologischen Veränderungen in der Bauchhöhle auf. Diesen Tieren war as THF nicht intraperitoneal sondern oral gegeben worden, nur der Magen war häufig erheblich dilatiert, fast eierpflaumengroß und enthielt in vielen Fällen noch THF (positive Geruchsprobe).

Histologische Untersuchungsbefunde. Es wurden wiederum nur Leber und Nieren genauer betrachtet. Die Organe waren mit Hämatoxylin, Hämatoxylin-Eosin und Sudan III gefärbt. Sechs Tier der ersten Versuchsreihe der Gruppe A wurden getötet, die anderen starben im Versuch. Die Ratten zeigten in fünf Fällen eine Schädigung der Leber. Man konnte bei diesen getöteten Tieren teilweise sehr beträchtliche vacuolige Umwandlungen der Leberzellen, diffuse Einzel- und Gruppennekrosen und eine Proliferation der Kupferschen Sternzellen erkennen. Die Nieren enthielten in den Tubuli Eiweißzylinder, die Tubuluszellen zeigten eine trübe Schwellung, Einzel- und Gruppennekrosen. Von den Tieren der zweiten Versuchsreihe der Gruppe A, die die fünffache THF-Dosis der ersten Versuchsreihe erhalten hatten, starben alle im Versuch. Zwei Tiere wiesen stärkere Veränderungen in der Leber auf; bei einem waren große Herdnekrosen zu sehen, bei dem anderen eine starke vacuolige Umwandlung der Leberzellen. Die Nieren zeigten ähnliche Veränderungen wie bei der ersten Versuchsreihe im Sinne einer Nephrose.

Von den Tieren der dritten bis fünften Versuchsreihe der Gruppe B wurden sechs Ratten getötet, die anderen starben im Versuch. In allen Fällen konnte eine Leber- und Nierenschädigung bei den getöteten Tieren festgestellt werden, so wie diese bei der ersten Versuchsreihe der Gruppe A beschrieben worden waren. Bei vier von neun gestorbenen Tieren konnte auch eine Leberschädigung beobachtet werden; die Nieren waren in dem schon geschilderten Sinne verändert. Beispiele zeigen die Abb. 6—9.

c) Diskussion der Resultate. Im chronischen Versuch wurden bei der oralen und intraperitonealen Applikation zusammen zwölf Ratten getötet, von denen elf Tiere, das sind 91,7%, histologisch nachweisbar Leberschädigungen aufwiesen. Bei einer einseitigen Irrtumswahrscheinlichkeit von 1% beträgt der Zufallshöchstwert eines Nullergebnisses bei zwölf Tieren 31,9%. Findet man also bei zwölf Tieren zu über 31,9% Veränderungen, so sind diese mit einer Sicherheit von 99% nach der Bestimmung des Zufallshöchstwertes eines Nullergebnisses nicht mehr zufällig entstanden, sondern durch ein besonderes Agens hervorgerufen. Es ergibt sich daraus, daß die bei den getöteten Ratten zu 91,7% festgestellten Leberschäden nicht zufällig sich gebildet haben können. Das gleiche gilt somit auch für die nicht immer sehr starken aber regelmäßig auftretenden Nierenveränderungen.

Bei den histologischen Untersuchungen wurden die gleichen Befunde durch die orale Gabe einer 20%igen wäßrigen Lösung wie durch die

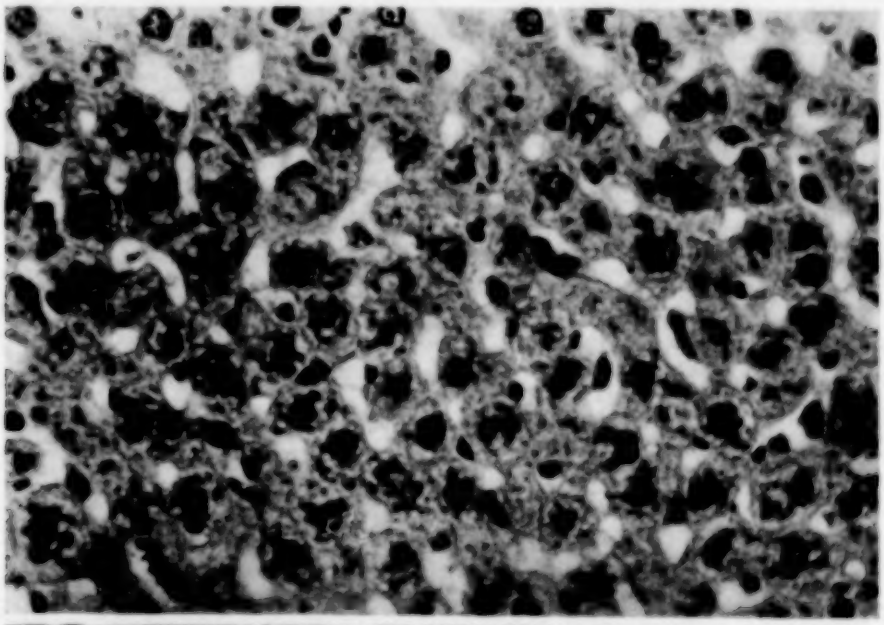


Abb. 6

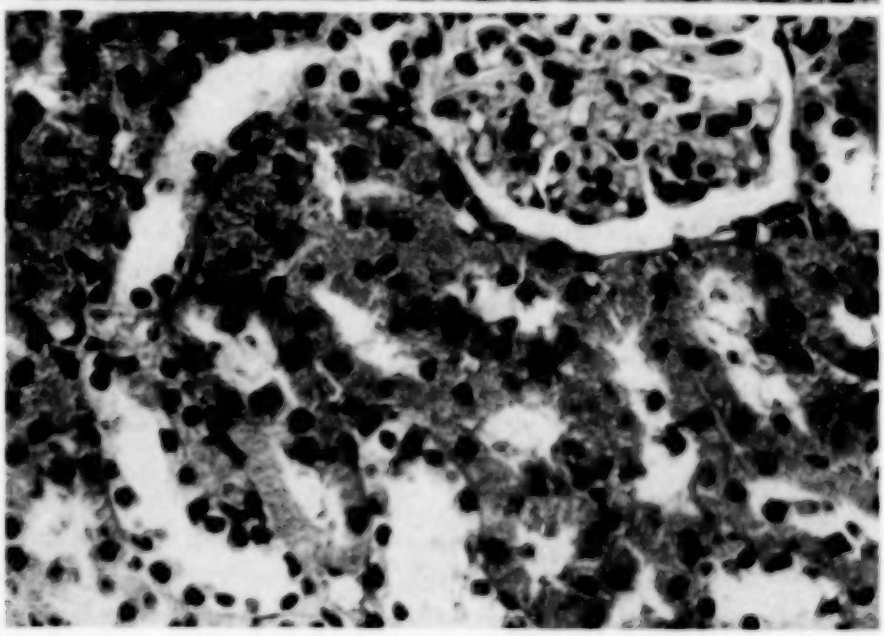


Abb. 7

Abb. 6 u. 7. Vergr. von Abb. 6 252 × und bei Abb. 7 126 ×. Die histologischen Aufnahmen sind von einer Ratte, die 132 Tage im chronischen Versuch stand und täglich außer sonntags 0,25 ml THF/kg intraperitoneal bekam. Auf der Abb. 6 sieht man eine deutliche Strukturveränderung des Protoplasmas der Leberzellen; die Kerne sind teilweise nicht mehr zu erkennen, vereinzelt ist ein Kernzerfall sichtbar. Auf der Abb. 7 ist das Nierenepithel relativ gut erhalten. Die Tubuluszellen sind etwas geschwollen, zum Teil sind die Kerne nicht mehr darstellbar, häufiger ist auch eine Ablösung der Epithelien von der Unterlage zu beobachten, die dann zusammen mit einigen körnig-fadigen Eiweißmassen im Lumen der Tubuli zu erkennen sind. Das Tier wurde am Schluß des Versuches getötet

intraperitoneale Applikation einer 20%igen öligen Lösung von THF festgestellt. Dadurch kann das Sojabohnenöl für die hier gefundenen

Leber- und Nierenschäden nicht in Betracht gezogen werden. So ergibt sich daraus, daß die von mir beobachteten histologischen

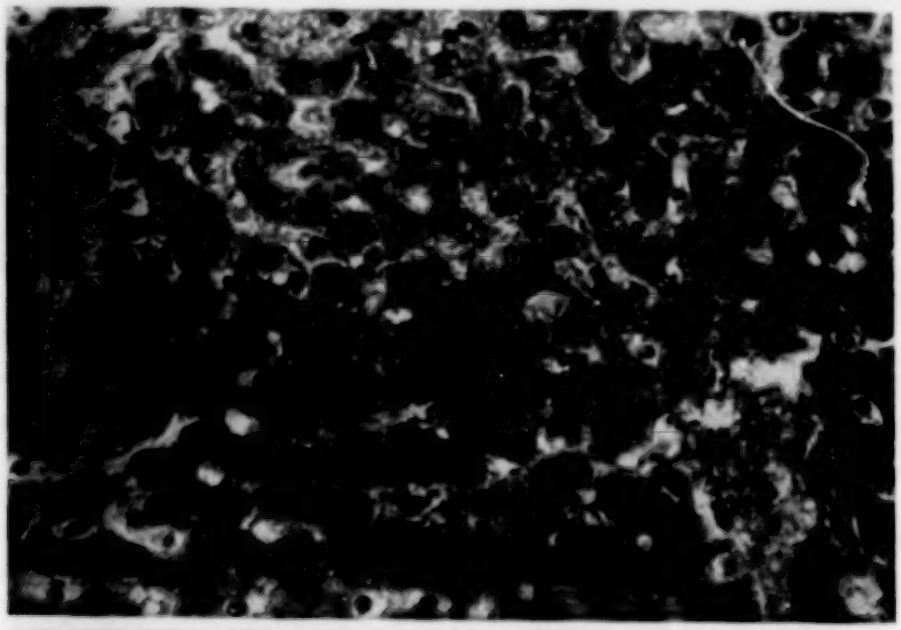


Abb. 8

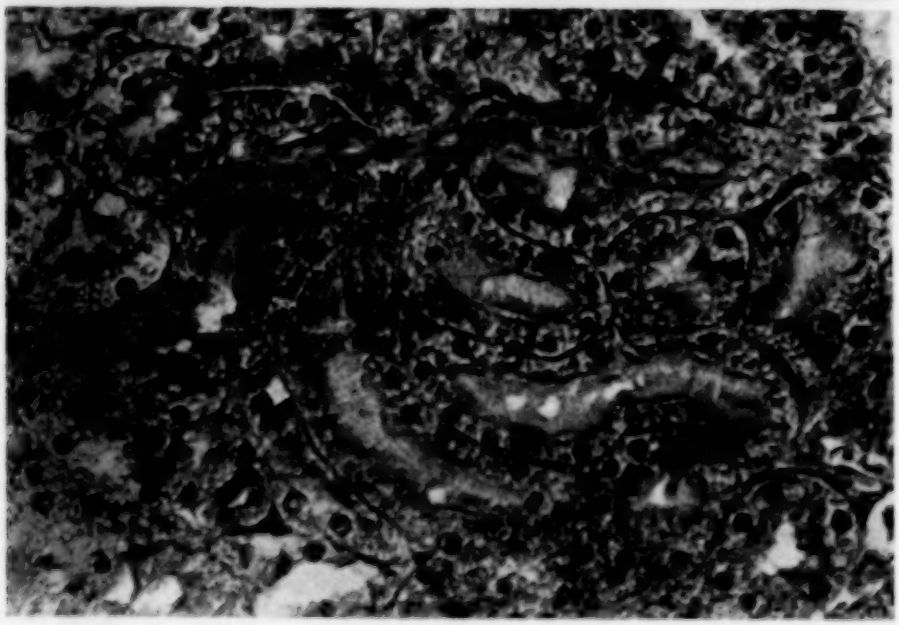


Abb. 9

Abb. 8 u. 9. Vergr. beider Abbildungen 126 ×. Hier handelt es sich um ein Tier, das 57 Tage im chronischen Versuch stand und täglich außer sonntags 1,25 ml THF/kg intraperitoneal erhalten hatte. Die mikroskopische Aufnahme der Leber zeigt auf der Abb. 8 erhebliche vacuolige Degenerationen der Leberzellen. Die Balkenstruktur der Leberzellen ist zum großen Teil verlorengegangen, rechts unten ist eine Vena centralis zu erkennen. Auf der Abb. 9 sehen wir einen Abschnitt der Niere, bei welchem die Lumina der Tubuli völlig mit Zylindern ausgefüllt sind. Das Plasma der Tubuliepithelien ist stark granuliert, die Zellkerne sind teilweise nicht mehr darstellbar. Die Ratte starb am Ende des Versuches

Veränderungen an Leber und Niere nur infolge der Zufuhr von THF entstanden sein können.

Wenn aber das THF die in dieser Arbeit gezeigten Leber- und Nierenschäden bewirkt hat, warum konnten dann Hofmann und Oettel solche Befunde nicht nachweisen? Im chronischen Versuch ließen sich eindeutige histologisch pathologische Befunde an den Leberzellen, z. B. vacuolige Umwandlung, trübe Schwellung und Nekrosen im allgemeinen erst nach längerer Zeit feststellen. Durch genauere Betrachtung konnte ich dann auch bei fast allen anderen Tieren, die schon im Verlauf des Versuches gestorben oder getötet worden waren, beginnende degenerative Veränderungen an den Leberzellen erkennen. Diese Befunde waren aber nicht erheblich, dagegen zeigten hier die Nieren meist bei der histologischen Untersuchung einen stärkeren Schaden im Sinne einer Nephrose, so daß man die Schlußfolgerung ziehen kann, daß der Tod der früh gestorbenen Tiere wahrscheinlich infolge des Versagens der Nieren eingetreten war und daß die Herausbildung eines histologisch sichtbaren Leberschadens längere Zeit bei der chronischen THF-Vergiftung dauert.

Von elf Tieren, die $^1/_{12}$ der errechneten LD_{50} (s. Tabelle 2) täglich intraperitoneal erhalten hatten, lebten nach drei Monaten noch sechs, fünf von ihnen zeigten eine erhebliche vacuolige Umwandlung der Leberzellen, die in dieser Form bei den schon vorher gestorbenen Tieren noch nicht zu erkennen war. Bei vier von diesen sechs Tieren konnte ein beträchtlicher Nierenschaden beobachtet werden, der aber etwa in der gleichen Stärke auch bei den vorher schon im Versuch gestorbenen Tieren festgestellt werden konnte. Bei der oralen Applikation hatten die Ratten $^2/_7$—$^3/_7$ der eben erwähnten LD_{50} erhalten. Wiederum waren die stärksten Befunde am Ende des Versuches nach etwa vier Wochen zu sehen; aber die Tiere, die am vierten, siebenten und zehnten Tage getötet worden waren, ließen im Gegensatz zu den gestorbenen Tieren (5., 14. und 15. Tag), bei denen die Nierenschädigung mehr ins Auge sprang, schon deutliche degenerative Veränderungen an den Leberzellen erkennen.

Hofmann und Oettel gaben als Maximum 1 ml THF oral, das entspricht nur $^1/_7$ der von mir errechneten LD_{50} für eine 20%ige ölige THF-Lösung. Ich hatte den Tieren $^2/_7$—$^3/_7$ dieser LD_{50} gegeben. Hierbei möchte ich erwähnen, daß Gross bei bei der einmaligen Verfütterung einer 20%igen wäßrigen Lösung beim Kaninchen als sichere tödliche Dosis 2,5 g/kg (2,8 ml/kg) gefunden hatte. Der vergleichende Wert bei mir für Ratten lag um 8 ml/kg. Ähnliche Verhältnisse ergaben sich beim Vergleich mit den Inhalationsversuchen. Hofmann und Oettel gaben bei ihren Inhalationsversuchen 10×3 bis 30×6 Std 10—50 ml/Liter THF. Die bei Stoughton und Robbins angegebene LD_{50} für Mäuse beträgt 64 mg/Liter für 109 min, die LD_{100} für 51 min 144 mg/Liter, für 30 min 197 mg/Liter, während die LD_{100} für Ratten von Henderson und Smith für 24 Std mit 190 mg/Liter angegeben wurde und bei Gross alle Versuchstiere (Katzen, Kaninchen, Ratten und Meerschweinchen) einen Einstundenversuch mit 200 mg/Liter überlebten.

Hieraus ist zu ersehen, daß die einzelnen Tiergruppen wie auch Tierstämme stark streuen, und daß das THF wegen seines Peroxyd-

gehaltes in den vorangegangenen Versuchen nicht immer gleichwertig gewesen sein kann.

Der Unterschied zwischen den Ergebnissen meiner Arbeit und der von HOFMANN und OETTEL liegt meines Erachtens daran, daß diese ihre Dosen zu gering oder die Versuchsdauer zu kurz gewählt hatten.

Wenn $^1/_{12}$ der von mir errechneten intraperitonealen LD_{50} einer 20%igen öligen THF-Lösung nach einigen Monaten zu Leber- und Nierenschäden führt, so könnte $^1/_{25}$—$^1/_{50}$ dieser LD_{50} über noch längere Zeit zu dem gleichen Resultat führen. Um eine Schädigung mit Sicherheit ausschließen zu können, müßte die festzusetzende maximale Höchstgrenze für Dauerreizungen $^1/_{10}$ dieser Dosis = $^1/_{500}$ der oben angegebenen LD_{50} betragen. Etwa ein gleiches Größenverhältnis gibt HAUSCHILD für Lebensmittelzusatzstoffe an. Da sich die Ergebnisse von Tierversuchen nach HAUSCHILD mit einigen Vorbehalten auf den Menschen übertragen lassen und weil Menschenversuche dieser Art nicht durchführbar sind, möchte ich folgendes zusammenfassend sagen.

THF müßte weiterhin zu den Lösungsmitteln der Gefährdungsgruppe 1 gezählt werden. Die im „Dangerous properties of industrial material" angegebene maximale Arbeitsplatzkonzentration von 75 ml/m³ = 0,22 mg/Liter sollte auch in der DDR in ungefähr der gleichen Höhe festgesetzt werden. Sie entspricht etwa $^1/_{300}$ der von STOUGHTON und ROBBINS angegebene LD_{50} und etwa $^1/_{865}$ der von HENDERSON und SMITH gefundenen LD_{100}.

Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Frage der Toxicität des Tetrahydrofurans (THF), insbesondere mit der Leber- und Nierenschädigung durch THF.

Es wurde in einem Vorversuch die lokalreizende Wirkung verschiedenstarker wäßriger THF-Lösungen an den Conjunctiven des Kaninchenauges geprüft und starke Reizerscheinungen im Sinne einer akuten Conjunctivitis und Keratitis nach der Gabe einer 20%igen und 50%igen THF-Lösung beobachtet.

In einem weiteren Vorversuch wurde an jungen Albino-Ratten die Verträglichkeit einer 20%igen öligen (Sojabohnenöl) THF-Lösung mittels der intraperitonealen Applikation getestet und das Verhalten der Tiere hierbei untersucht. Es zeigte sich, daß THF auch in hohen Dosen relativ gut verträglich ist und daß es bei höherer Dosierung eine tiefe Narkose hervorruft. Anschließend wurde im ersten Hauptversuch die akute Toxicität des THF für verschiedene Applikationsarten und Lösungsmittel bei Albino-Ratten und zum Vergleich einer Applikationsart bei Mäusen geprüft und für jeden Einzelversuch die LD_{50}, zum Teil, falls möglich, auch die LD_{90} errechnet. Die Diskussion der für die Probit-

analyse gezeichneten Kurven ergab, daß bei der Vergiftung mit THF Reaktionen nach dem Massenwirkungsgesetz ablaufen und daß es sich hierbei um eine zum großen Teil irreversiblen Kumulation handelt.

Im zweiten Hauptversuch wurde das THF jungen Albino-Ratten täglich entweder intraperitoneal in Form einer 20%igen öligen Lösung 2—4 Monate lang oder oral in Form einer 20%igen wäßrigen Lösung 1—2 Monate lang in verschiedenen Dosen appliziert. Die histologische Untersuchung ließ in vielen Fällen sowohl bei den getöteten als auch bei den gestorbenen Tieren pathologische Veränderungen an Leber und Nieren erkennen. Es wurde festgestellt, daß die gefundenen histologischen Leber- und Nierenschäden nur durch das THF entstanden sein konnten.

Der Unterschied zwischen den Resultaten dieser Arbeit und den Ergebnissen von Hofmann und Oettel, die den Anlaß zu der Bearbeitung dieser Frage gaben, wurde dadurch erklärt, daß diese ihre Dosen zu gering und ihre Versuchsdauer zu kurz gewählt hatten.

Abschließend wurde die Forderung erhoben und begründet, für die DDR eine maximale Arbeitsplatzkonzentration in einer Höhe von etwa 75 ml/m³ = 0,22 mg/Liter festzusetzen.

Literatur

Blücher, H.: Auskunftsbuch der organischen Chemie. Berlin 1954.

Borbély, F.: Erkennung und Behandlung der organischen Lösungsmittelvergiftungen. Bern 1946.

Criegee, R.: Über das Tetrahydrofuran-Peroxyd. Angew. Chem. **62**, 120 (1950).

Chremer, H. D., u. H. Schuhler: Tetrahydrofuran als Lösungsmittel für Fette und Lipoides. Z. Biochem. **320**, 112—114 (1950).

Flury, F., u. K. B. Lehmann: Toxikologie der technischen Lösungsmittel. Berlin 1938.

Goebel, H.: Über die Einwirkung von Chlorsulfonsäure auf Tetrahydrofuran und die Chlorierung von Tetrahydrofuran-Borfluorid. Phil. Fak. Diss. Marburg 1951.

Gross, E.: Siehe Flury.

Hartkamp, H., u. H. Specker: Papierchromatographische Kationentrennungen. II. Z. analyt. Chem. **158**, 92—103 (1957).

Hauschild, F.: Pharmakologie und Grundlagen der Toxikologie. Leipzig 1956.

Hazen, A.: Siehe Weber.

Henderson, V. E.: Anaesthetic effects of some furan derivatives. J. Pharmacol. exp. Ther. **57**, 394 (1936).

Hofmann u. H. Oettel: Zur Frage der Toxizität von Tetrahydrofuran. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. **222**, 233—235 (1954).

Jaenicke, L.: Über die Polymerisation des Tetrahydrofurans mit Mischungen von Metall- und Nichtmetallhalogeniden. Phil. Fak. Diss. Marburg 1948.

Karrer, P.: Lehrbuch der organischen Chemie. Leipzig 1954.

Lehmann, K. B.: Siehe Flury.

Nultsch, W.: Über die Verwendung des Tetrahydrofurans in der mikroskopischen Technik. Wiss. Z. Martin-Luther-Univ. Halle Wittenberg, math.-nat. Reihe **4**, 161—164 (1954/55).

Nultsch, W.: Ein neues Celloidin-Einbettungsverfahren unter Verwendung von Tetrahydrofuran als Intermedium. Zbl. mikr. Forsch. u. Methodik **10**, 25—29 (1955).

— Tetrahydrofuran, ein neues Intermedium für die Einbettung mikroskopischer Objekte in Paraffin und Celloidin. Z. wiss. Mikr. **45**, 112—116 (1956).

Rausch, H.: Untersuchungen über tertiäre Oxoniumsalze und die durch sie bewirkte Polymerisation des Tetrahydrofurans. Phil. Fak. Diss. Marburg 1947.

Rein, H.: Angewandte Chemie. Heidelberg 1950.

Robbins, B. H.: The anesthetic properties of tetrahydrofurane. J. Pharmacol. exp. Ther. **58**, 171 (1936).

Sax, N. I.: Dangerous properties of industrial material. New York 1957.

Schuhler, H.: Siehe Chremer.

Smith, A. H. R.: Siehe Henderson.

Specker, H.: Siehe Hartkamp.

Stoughton, R. W.: Siehe Rorrins.

Trevan, I. W.: Siehe Weber.

Waerden, B. L. van der: Wirksamkeit und Konzentrationsbestimmung durch Tierversuche. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. **195**, 389 (1940).

Weber, E.: Grundriß der biologischen Statistik. Jena 1956.

Winter, J.: Darstellung und physikalische Untersuchungen von Anlagerungsverbindungen des Tetrahydrofurans an Halogenide zweiwertiger Metalle. T.H. Diss. Karlsruhe 1955.

Dr. Wolfgang Jochmann,
Berlin-Karlshorst, Treskowallee 123

Autorenverzeichnis des 18. Bandes

Baader,E.W., Aminoberufskrebse bei Färbern. S.410

Bartoníček,V., Der Einfluß einiger Stoffe auf die Harnausscheidung von Trichloräthanol und Trichloressigsäure beim Kaninchen. S.317

Bauer,H., Bestimmung der Cholinesterasen im Blut und neurologische Überwachung bei beruflicher Gefährdung durch Organophosphate. S.91

— K.H.Schulz und U.Spiegelberg, Berufliche Vergiftungen bei der Herstellung von Chlorphenol-Verbindungen. S.538

Beckenkamp,H., Silikose bei Feuerungsstein-Schneidern. Vergleichende arbeitsmedizinische Untersuchungen in vier saarländischen Eisenhüttenwerken. S.416

Bohlig,H., G.Jacob und H.Müller, Zur Problematik des Dispositionsfaktors bei Asbestose. S.596

— s. Jacob,G. S.247

Chvapil,M., Veränderungen in der chemischen Zusammensetzung der Lunge während der Entwicklung der experimentellen Silikose. S.556

D'Ans,A.M., und H.-A.Müller, Elektronenoptische Befunde an Staubpartikeln einer Talklunge. S.107

Einbrodt,H.J. s. Tesseraux,H., und J.Fitzek. S.565

Ermisch,W., G.Haydn und H.Wittgens, Lärmschäden und Lärmschutz. Erfahrungen bei 2415 Lärmarbeitern der Deutschen Bundesbahn. S.120

Ferin,J., Über die Entwicklung der experimentellen Silikose unter Einwirkung von Novocain-Schutzaerosol. S.220

Fitzek,J. s. Tesseraux,H., und H.J. Einbrodt. S.565

Gärtner,H., und W.Herzog, Untersuchungen über die arbeitsmedizinische Bedeutung des Bentonit und Kaolin. Zugleich ein Beitrag zur Frage der intratrachealen oder intraperitonealen Staubaustestung. S.524

Gardiol,D. s. Nicod,J.L. S.79

Gasthaus,L. s. Muysers,K., F.Siehoff und G.Worth. S.358

— s. Siehoff,F., G.Worth und K. Muysers. S.479

— s. Worth,G., K.Muysers und F. Siehoff. S.581

Glücksmann,J. s. Rejsek,K., und M.Navratil. S.343

Gömöri,B., s. Rózsahegyi,I. S.384

Grandjean,E. s. Schumacher,H., S.109

Güthert,H., H.Schanzenbach, K.Pollak und L.Schaefer, Experimentelle Untersuchungen zur Frage der Bagasse- und Getreidestaublunge. II. Mitteilung. S.511

Haydn,G., s. Ermisch,W., und H.Wittgens. S.120

Herzog,W. s. Gärtner,H. S.524

Irmscher,G., und G.Schulz, Experimentelle Silikose bei Ratten nach einseitiger Phrenicusexhairese. S.422

Jacob,G., und H.Bohlig, Das Verhalten des Bronchialbaumes bei der Asbestlungenfibrose. S.247

— s. Bohlig,H., und H.Müller. S.596

Jochmann,E., Zur Frage der Schädigung von Leber und Niere durch Tetrahydrofuran. S.698

Kenedi,I. s. Rózsahegyi,I. S.610

Köhegyi,I., L.Kun und E.Mérö, Die Beziehungen zwischen der Betriebsmorbidität und den Arbeitsverhältnissen. S.258

König,J., Über die Asbestose. S.159

Krüger,P.D., O.Zorn und F.Portheine, Probleme akuter und chronischer Kohlenoxyd-Vergiftungen. S.1

Kühne,W., Die Morphologie der Schmalkaldener Schleiferlunge. S.37

Kun,L., und E.Mérö, Untersuchungen über die Gestaltung der Bluteiweißfraktionen von silikosekranken Porzellanfabrikarbeitern. S.506

— s. Köhegyi,I., und E.Mérö.

Lachnit,V., Zur Frage der nephrotoxischen Wirkung des Calciumdinatriumäthylendiamintetraacetats. S.495

Lachnit,V., und H.Pietschmann, Leberschädigungen bei akuter beruflicher Tetrachlorkohlenstoffvergiftung.S.337
Licht,W., Experimentelle Untersuchungen zur Immunitätstheorie der Silikose. S.327
Link,R., Über die Multiplizität primärer maligner Geschwülste beim beruflichen malignen Harnblasentumor. S.394
Mérö,E. s. Köhegyi,I., und L.Kun. S.258
— s. Kun,L. S.506
Mihail,G. s. Wassermann,M. S.632, 658
Mikiska,A., Bestimmung der elektrischen Erregbarkeit der motorischen Großhirnrinde und ihre Verwendung in der Pharmakologie und Toxikologie. I. Mitteilung. Methodik, Kontrollversuche und physiologische Grundlagen. S.286
— s. Mikisková,H. S.310
Mikisková,H., Bestimmung der elektrischen Erregbarkeit der motorischen Großhirnrinde und ihre Verwendung in der Pharmakologie und Toxikologie. II. Mitteilung. Wirkung von Benzol, Toluol und Xylol bei Meerschweinchen. S.300
—, und A.Mikiska, Bestimmung der elektrischen Erregbarkeit der motorischen Großhirnrinde und ihre Verwendung in der Pharmakologie und Toxikologie. III. Mitteilung. Vergleich der narkotischen Wirkung von Trichloräthylen und Trichloräthanol bei den Meerschweinchen. S.310
Minden,H. s. Töppich,E. S.467
— s. Töppich-Straub,D. S.442
Müller,H. s. Bohlig,H., und G.Jacob. S.596
Müller,H.-A. s. D'Ans,A.M. S.107
Muysers,K., F.Siehoff, G.Worth und L.Gasthaus, Neuere Ergebnisse atemphysiologischer Untersuchungen von Kohlenbergarbeitern unter Berücksichtigung von Silikose, Bronchitis und Emphysem. I. Mitteilung. Das Verhalten der Gase im arteriellen Blut. S.358
— s. Siehoff,F., G.Worth und L.Gasthaus. S.479
— s. Worth,G., L.Gasthaus und F.Siehoff. S.581
Navrátil,M. s. Rejsek,K., und J. Glücksmann. S.343
Nicod,J.L., et D.Gardiol, La silicose dans la moelle osseuse. S.79
Nordmann,M., und H.Sonnenberg, Asbest-Zementstaub-Lunge. (Pneumokoniose bei Mischstaub oder gemischtem Staub?). S.205
Otto,H., Über Pneumokoniosen durch Erdfarben, insbesondere über Ockerlungen. S.349
Petry,H., Gegenwärtiger Stand unseres Wissens über die chronische Kohlenoxydvergiftung. S.22
Pietschmann,H. s. Lachnit,V. S.337
Pollak,K. s. Güthert,H., H.Schanzenbach und L.Schaefer. S.511
Portheine,F. s. Krüger,P.D., und O. Zorn. S.1
Rejsek,K., M.Navrátil und J.Glücksmann, Zur Frage des Lungenemphysems bei Blasinstrumentenspielern. S.343
Rózsahegyi,I., und B.Gömöri, Otologische Untersuchungen bei Caissonarbeitern. S.384
—, und I.Kenedi, Die Myokardschädigung der Caissonarbeiter. S.610
Salfelder,K., Über die Bagassestaublunge mit Bericht über einen Sektionsfall. S.233
Schaefer,L. s. Güthert,H., H.Schanzenbach und K.Pollak. S.511
Schanzenbach,H. s. Güthert,H., K. Pollak und L.Schaefer. S.511
Schröter,G., und G.Schulz, Untersuchungen über die Dupuytrensche Kontraktur bei Bierfahrern. S.458
Schulz,G., s. Irmscher,G. S.422
— s. Schröter,G. S.458
Schulz,K.H. s. Bauer,H., und U.Spiegelberg. S.538
Schumacher,H., und E.Grandjean, Vergleichende Untersuchungen über die narkotische Wirksamkeit und die akute Toxicität von neun Lösungsmitteln. S.109
Siehoff,F., G.Worth, L.Gasthaus und K.Muysers, Neuere Ergebnisse atemphysiologischer Untersuchungen von Kohlenbergarbeitern unter Berücksichtigung von Silikose, Bronchitis und Emphysem. II. Mitteilung. Das Verhalten des Sauerstoff- und Kohlensäurepartialdruckes in der Exspirationsluft. S.479

Siehoff,F. s. Muysers,K., G.Worth und L.Gasthaus. S.358
— s. Worth,G., L.Gasthaus und K. Muysers. S.581
Sonnenberg,H. s. Nordmann,M. S.205
Souček,B., Retention und Ausscheidung von Methylchlorid und Tetrachlorkohlenstoff bei Ratten. S.370
Spiegelberg,U. s. Bauer,H., und K.H. Schulz. S.538
Tesseraux,H., H.J.Einbrodt und J. Fitzek, Über Silikose und Silikotuberkulose bei Feingießern. S.565
Töppich,E., und H.Minden, Klinischer Beitrag zur Frage der Blutdruckregulation und der Herz- und Kreislaufbeteiligung bei Bleivergiftung. S.467
Töppich-Straub,D., und H.Minden, Serumfermentbestimmungen bei Tetrachlorkohlenstoffvergiftung. S.442
Wassermann,M., et G.Mihail, Recherches concernant la pathologie professionnelle des mineurs des mines de manganèse. I. La pathologie pulmonaire spécifique des mineurs des mines de manganèse. S.632
Wassermann,M., et G.Mihail, Recherches concernant la pathologie professionnelle des mineurs des mines de manganèse. II. Épidémiologie de l'intoxication chronique par manganèse chez les mineurs des mines de manganèse. S.658
Wildner,G. Grundsätzliches zu Licht und Beleuchtung am Arbeitsplatz. S.53
Wittgens,H. s. Ermisch,W., und G. Haydn. S.120
Worth,G., L.Gasthaus, K.Muysers und F.Siehoff, Neuere Ergebnisse atemphysiologischer Untersuchungen von Kohlenbergarbeitern unter Berücksichtigung von Silikose, Bronchitis und Empyhsem. III. Mitteilung. Alveolo-arterielle Sauerstoff- und Kohlensäuredruckdifferenzen. S.581
— s. Muysers,K., F.Siehoff und L. Gasthaus. S.358
— s. Siehoff,F., L.Gasthaus und K. Muysers. S.479
Zorn,O. s. Krüger,P.D., und F.Portheine. S.1